

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO



DETERMINANTES DE DETERIORO FUNCIONAL ACELERADO EN LOS PACIENTES CON
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA ATENDIDOS POR PRIMERA VEZ EN CENTRO
NACIONAL DE CONTROL DEL DOLOR Y CUIDADOS PALIATIVOS DURANTE LOS AÑOS 2015
Y 2016

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado de Neurología para optar al grado y título de
Especialista en Neurología

KARLA DELGADO MASÍS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

DEDICATORIA

Este trabajo de graduación está dedicado a los seres más importantes de mi vida, que me han acompañado a lo largo de la residencia. En primera instancia a Dios, que permitió que todo pasara como debía pasar para llegar hasta acá. A mi madre, mi mejor ejemplo de superación; a mi esposo, el mejor compañero de vida que se pueda pedir; a Sari, mi ángel hermoso; y a Josué, quien con su energía inagotable recargó mis baterías.

AGRADECIMIENTOS

Un profundo agradecimiento a los profesores del posgrado de Neurología, de los cuales aprendí muchas cosas buenas, principalmente esas; fundamentales para ejercer como neuróloga, que no vienen en los libros.

También agradezco a mis amigos, los cuales me han apoyado durante mi carrera, recordándome de lo que soy capaz; y a su vez, recordándome que soy un ser humano. Particularmente a Diego Arley Vargas, sin lugar a duda el mejor regalo que me dio la residencia; a Karla Jiménez Ríos, Luis Carlos López Fonseca y Benjamín López Jiménez, fuentes constantes de amor y admiración.

Un agradecimiento especial al Dr. Miguel Ángel Barboza Elizondo, tutor de la presente tesis; por su paciencia y apoyo cuando más lo he necesitado. De igual manera, al Dr. Kenneth Carazo y al Dr. Antonio Valverde por su tiempo y colaboraciones a este trabajo.

Y finalmente, al personal del Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, sin los cuales la realización de esta tesis hubiera sido imposible.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Neurología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Neurología”



Dr. Roberto Vargas Howell

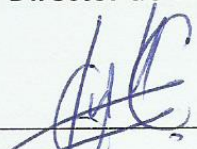
Coordinador Nacional del Posgrado en Neurología



Dr. Miguel Barboza Elizondo

Médico Asistente Especialista en Neurología

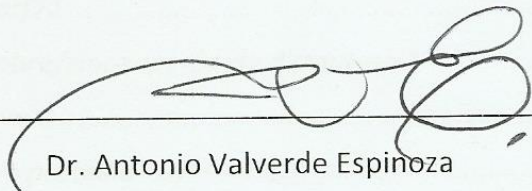
Director de Tesis



Dr. Kenneth Carazo Céspedes

Médico Asistente Especialista en Neurología


Asesor



Dr. Antonio Valverde Espinoza

Médico Asistente Especialista en Neurología

Asesor



Karla Delgado Masís

Candidata

CONTENIDO

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
RESUMEN	VIII
Lista de cuadros.....	IX
Lista de figuras	X
Lista de abreviaturas	XI
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	1
Planteamiento del problema	1
Propósito del estudio	2
Pregunta de estudio	2
Objetivos	2
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	3
Introducción	3
Epidemiología.....	3
<i>Datos internacionales</i>	3
<i>Epidemiología en Costa Rica</i>	4
Cuadro clínico	7
Estadios clínicos	10
Patogénesis	11
<i>Mutaciones en el gen C9orf72</i>	12
<i>Mutación en la enzima cobre/zinc superóxido dismutasa 1</i>	13
<i>Neurotoxicidad por glutamato</i>	13
<i>Mutaciones que alteran la proteína TDP – 43</i>	14
<i>Mutación en el gen FUS</i>	14
<i>Alteraciones en linfocitos T</i>	15
<i>Sinaptopatía</i>	15
<i>Estrés en el retículo endoplásmico</i>	16
Histopatología	17
Factores de riesgo.....	18
Diagnóstico.....	19
Estudios complementarios	22

Diagnóstico diferencial	23
Tratamiento.....	25
<i>Riluzol</i>	26
<i>Edaravona</i>	27
<i>Otros tratamientos</i>	27
<i>Intervenciones de soporte</i>	28
Pronóstico	30
CAPÍTULO 3: MARCO METODOLÓGICO	33
Justificación	33
Estudios preliminares	33
Tipo de estudio.....	33
Diseño de la investigación	34
Población de estudio	34
Criterios de inclusión	34
Criterios de exclusión	35
Variables del estudio	35
Método de identificación	35
Instrumento de recolección de datos	35
Mediciones y estimaciones.....	35
Consideraciones bioéticas	36
CAPÍTULO 4: RESULTADOS	37
Características sociodemográficas de la población	37
Características clínicas de la población en la valoración inicial	39
Características de los pacientes con deterioro funcional acelerado	48
CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN	52
Características sociodemográficas de la población	52
Características clínicas de la población en la valoración inicial	53
Características de los pacientes con deterioro funcional acelerado	56
CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES	57
LIMITACIONES	58
RECOMENDACIONES	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	71

Anexo 1. Operacionalización de las variables	71
Anexo 2. Hoja de recolección de datos	79
Anexo 3. ALSFRS-R.....	82
Anexo 4. Carta de aprobación por parte del comité ético científico del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.....	85
Anexo 5. Carta revisión filológica	86

RESUMEN

Introducción: La esclerosis lateral amiotrófica es la enfermedad de las motoneuronas más frecuente; causa debilidad progresiva que genera limitación funcional acumulativa en el tiempo, llevando finalmente al fallecimiento. Este deterioro funcional puede clasificarse en función de una escala específica, la ALSFRS-R y su comportamiento en el tiempo.

Objetivo: determinar los factores relacionados a un deterioro funcional acelerado en los pacientes con ELA en control en el CNCDP, durante los primeros 2 años de seguimiento, cuya primera evaluación haya sido en el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2016

Métodos: estudio retrospectivo, observacional, de revisión de expedientes.

Resultados: de las diferentes variables clínicas y sociodemográficas, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de deterioro funcional acelerado y la colocación de gastrostomía percutánea endoscópica. Cercana a la significancia, se halló además mayor número de casos con deterioro funcional acelerado en pacientes con capacidades vitales forzadas y puntaje de la ALSFRS-R iniciales menores, comparado con su contraparte.

Conclusiones: existe una relación entre la presencia de deterioro funcional acelerado y la presencia de colocación de gastrostomía percutánea endoscópica.

Lista de cuadros

Número	Título	Página
1	Criterios diagnósticos de El Escorial revisados	20
2	Elementos electrofisiológicos en los criterios de El Escorial revisados	21
3	Características demográficas de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	38
4	Distribución de la edad, peso inicial, IMC inicial y capacidad vital forzada de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	39
5	Características clínicas de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	45
6	Distribución del ALSFRS-R en las distintas valoraciones de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	46
7	Sobrevida global de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	47
8	Asociación entre las características demográficas y la presencia de deterioro funcional acelerado, en los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	49
9	Comparación del promedio de edad, peso inicial, IMC inicial capacidad vital forzada y ALSFRS-R según presencia de deterioro funcional acelerado, en los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	50
10	Asociación entre las características clínicas y la presencia de deterioro funcional acelerado, en los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	51

Lista de figuras

Número	Título	Página
1	Tasas de incidencia de ELA en Costa Rica 1998-2001, según edad	6
2	Sistemas de clasificación clínica, en la parte superior se encuentran los estadios de King; en la parte inferior, la clasificación funcional de Milano-Torino	11
3	Genes identificados en formas de ELA familiar	12
4	Evolución de genes descubiertos desde el 1990	17
5	Población de estudio	37
6	Distribución de las especialidades que refirieron a los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	40
7	Clasificación por inicio de los síntomas de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	41
8	Clasificación según El Escorial de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	42
9	Distribución de las comorbilidades detectadas en los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	43
10	Distribución de las valoraciones concomitantes de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	44
11	Comparación del promedio del ALSFRS-R en las distintas valoraciones de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	46
12	Estimación de la Kaplan Meier de la sobrevida global de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016	48

Lista de abreviaturas

ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
ALSFRS	Escala de clasificación funcional de ELA
ALSFRS - R	Escala de clasificación funcional de ELA revisada
CNCDCP	Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos
SOD 1	Enzima cobre/zinc superóxido dismutasa 1
TARDP	Trans-activation response DNA-binding protein 43
C9orf72	Chromosome 9 open reading frame 72
DFT	Demencia frontotemporal
ECAS	The Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen
EAAT-2	Transportador de aminoácidos excitatorios tipo 2
FUS/TLS	Fused in sarcoma/translocated in liposarcoma
TCE	Trauma cráneo encefálico
IMC	Índice de masa corporal
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FDG-PET	Tomografía por emisión de positrones con fluorodexosiglucosa
LCR	Líquido cefalorraquídeo
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
CVL	Capacidad vital lenta
CVF	Capacidad vital forzada
CCSS	Caja Costarricense del Seguro Social
PEG	Gastrostomía percutánea endoscópica
HTA	Hipertensión arterial
DM	Diabetes mellitus

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la enfermedad degenerativa más frecuente en afectar las neuronas motoras; en cuya presentación clásica, provoca una pérdida progresiva de diferentes habilidades motoras; que lleva en estadios avanzados a insuficiencia respiratoria y, finalmente, al fallecimiento (1).

El deterioro funcional ha sido evaluado mediante diferentes métodos, el más común es el uso de la escala de clasificación funcional de ELA (ALSFRS-R, por sus siglas en inglés). El puntaje máximo de esta escala es de 48 puntos, cuando hay integridad de las funciones motoras finas, gruesas, de músculos bulbares y de músculos respiratorios (2). Además, se clasificaron los casos según la cantidad de puntos perdidos en promedio, en la escala funcional ALSFRS, de acuerdo con la siguiente nomenclatura: progresadores lentos, intermedios o rápidos, correspondientes con <0.5 punto/mes, $0.5-1$ punto/mes y >1 puntos/mes respectivamente (2).

Se han descrito distintos factores que se relacionan con un deterioro funcional acelerado y mortalidad: un índice de masa corporal bajo, presentación clínica inicial con debilidad bulbar, diagnóstico de ELA definitiva (según criterios de El Escorial). Estos factores de riesgo se han descrito en poblaciones distintas a la de América Latina (3).

Durante la presente revisión bibliográfica, se encontraron únicamente dos estudios sobre ELA realizados en Costa Rica; ninguno de ellos aborda las posibles variables clínicas que puedan ser determinantes de deterioro funcional para los pacientes con esta enfermedad (4,5).

Por decreto ejecutivo, fechado del año 2000, los pacientes con ELA son atendidos en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos (CNCDPC), lugar que facilitó la realización de los estudios previamente mencionados.

Propósito del estudio

Pregunta de estudio

¿Qué características sociodemográficas y clínicas determinan la presencia de deterioro funcional acelerado en los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos durante el 2015 y 2016?

Objetivos

Objetivo general: determinar los factores relacionados con un deterioro funcional acelerado en los pacientes con ELA en control en el CNCDCP, durante los primeros 2 años de seguimiento, cuya primera evaluación haya sido en el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2016

Objetivos específicos:

1. Caracterizar el perfil sociodemográfico de los pacientes con ELA en control en el CNCDCP, cuya primera evaluación haya sido en el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2016
2. Describir la evolución clínica y complicaciones de la población en estudio
3. Registrar la presencia de deterioro funcional acelerado durante los 2 primeros años de seguimiento, por medio de la escala ALSFRS-R o registro del fallecimiento, en la población de estudio

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa que, en su descripción clásica, afecta las motoneuronas tanto superior como inferior; provocando un cuadro clínico de debilidad progresiva indolora (6). Es la causa más común de enfermedad de la motoneurona en adultos. Fue descrita por primera vez en 1869 por el neurólogo francés, Jean-Marie Charcot; que le concedió dicho nombre basado en la descripción patológica de amiotrofia (pérdida muscular) y la esclerosis lateral (por la afección del tracto corticoespinal lateral) (6).

También fue conocida en los Estados Unidos como la enfermedad de Lou Gehrig, ya que Lou Gehrig fue un conocido jugador de béisbol en Nueva York, quien fue diagnosticado con este padecimiento en 1939, en la Clínica Mayo (7).

Epidemiología

Datos internacionales

La incidencia de la ELA varía en la literatura. En Estados Unidos ronda los 2,6 casos por 100 000 personas/año (8) y la prevalencia se estima en 5 por 100 000 personas (9). La edad media de inicio es de 55 años, la razón de masculinidad 1,7: 1, mientras que la media de supervivencia es de 20 – 48 meses desde el inicio de los síntomas. Sin embargo, se ha descrito que hasta un 10% de los pacientes pueden vivir más de 10 años (10).

En un análisis sistemático que incluyó 195 países con información desde 1990 hasta 2016 acerca de enfermedades de motoneurona, se describió que la mayoría de los casos correspondían a ELA; además, mostró una prevalencia global 4,48 por 100 000 personas y una incidencia de 1,68 por 100 000 personas/año. Se observó también un pico de incidencia a los 70 años (11). Así mismo, se documentó una razón masculinidad en 1990 de 1.22 y en el 2016 de 1.25. De manera interesante, 3 regiones del mundo

ocuparon con una mayor incidencia/prevalencia: América del Norte, Australasia y Europa Occidental (11).

La incidencia y la prevalencia son menores en población con orígenes ancestrales mixtos comparados con poblaciones de ascendencia únicamente europeas; también se ha documentado que en este último grupo poblacional la edad promedio de aparición de la ELA es a los 65 años, mientras que, en poblaciones genéticamente heterogéneas se presenta hasta 10 años antes (12)

La edad promedio de inicio se encuentra entre los 52 - 66 años. Cuando el paciente es portador de deterioro cognitivo o de sexo femenino, la enfermedad se presenta de manera más tardía (8).

El retraso en el diagnóstico es frecuente, primero porque requiere de reconocimiento clínico, luego porque se necesita evidencia de progresión de la enfermedad, y se ha estimado que va desde los 9 y 24 meses (8). Además, otros factores como los antecedentes familiares, el sexo y los síntomas iniciales pueden influenciar el tiempo que tome la confirmación diagnóstica (8).

Sin embargo, es importante rescatar que la mayoría de los estudios, de donde provienen los datos mencionados, fueron realizados principalmente en Europa y Estados Unidos, con muy poca representación local en general (13).

Epidemiología en Costa Rica

En nuestro país durante el año 2000, mediante el decreto ejecutivo 28838-H, se crean seis plazas en la Caja Costarricense de Seguridad Social para diversos trabajadores del área de la salud para la atención exclusiva de los pacientes con ELA, ubicándolas en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos. Dicho grupo interdisciplinario actualmente cuenta con profesionales en terapia física, terapia respiratoria, nutrición, cuidados paliativos y psicología. Con respecto a los datos nacionales publicados, durante la presente revisión se encontraron dos estudios, el primero publicado en el 2007 y el segundo publicado en el 2015.

En el 2007, Rodríguez y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo, descriptivo, con la intención de caracterizar a los pacientes con ELA. Mediante distintas fuentes de información, encontraron que en el periodo comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2001 fueron diagnosticadas con ELA. De este total, se encontraron y analizaron 76 expedientes clínicos, los cuales arrojaron una incidencia de 0,97 casos por 100 000 personas mayores de 15 años / año. La distribución por edades se puede apreciar con mayor detalle en la figura 1.

Todos los casos revisados en el estudio en mención fueron de etnia hispana, 28 eran mujeres y 48 eran hombres. La razón de masculinidad fue de 1,7; la edad promedio al diagnóstico fue de 54,4 años para las mujeres y 53,1 años para los hombres. El 75% de los pacientes pertenecían a las provincias de San José, Alajuela y Cartago.

En este estudio se encontró que el 36,8% de los casos fueron clasificados como ELA bulbar, mientras que el 55,3% como espinal. El 7,9% restante se documentó como variante bulbo-espinal. Un 75% de los pacientes utilizaban riluzol como parte de su tratamiento, un 19,7% utilizaban sonda de alimentación por gastrostomía, y solamente el 6,6% estaban con ventilación mecánica asistida (4). Además, se reportó el que durante el análisis de los datos no encontraron asociación entre el sexo y las siguientes variables: uso de riluzol, ventilación mecánica asistida, sonda de gastrostomía y tipo de enfermedad (4).

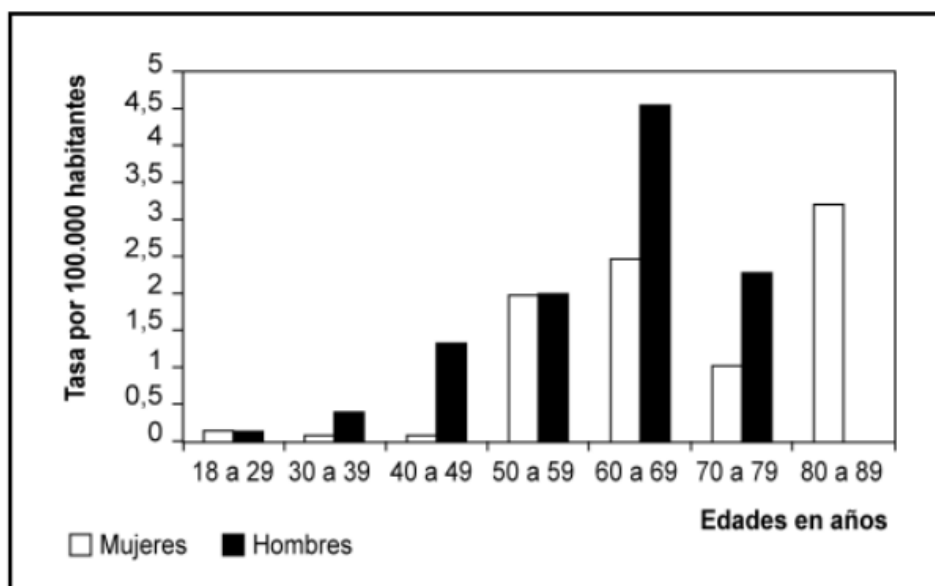


Figura 1. Tasas de incidencia de ELA en Costa Rica 1998-2001, según edad (4).

Posteriormente, en el 2015 es publicado un estudio retrospectivo de Abadía y colaboradores (5), con la intención de evaluar el impacto del uso del riluzol en la evolución clínica de los pacientes con ELA atendidos en el CNCDGP en el período comprendido entre enero del 2009 y mayo del 2014.

Para esta investigación, se analizaron 235 expedientes clínicos, de los cuales 142 (60%) recibían tratamiento con riluzol y 93 (40%), no lo hacían; con una relación de 1,5 pacientes tratados con riluzol por cada uno sin él (5). Entre estos grupos, no se documentó diferencia significativa en la distribución por género, en la distribución por provincias, ni en el tipo de ELA que presentaban. De manera similar, ambos grupos mostraron similitud en cuanto a las mediciones de capacidad vital forzada, patologías concomitantes, tratamientos recibidos (a excepción del riluzol), y consumo de tabaco y alcohol.

En este estudio (5), el 66% eran hombres y 34% eran mujeres. La mediana de supervivencia reportada fue de 25 meses para los pacientes en tratamiento y de 18 meses para los que no fueron tratados con riluzol, con un valor de p de 0,17; y según tipo de ELA, se encontró una mediana de supervivencia de 35 meses en la variante espinal, 14

meses en la bulbar, y de 21 meses en la mixta. De forma significativa, se evidenció un periodo más prolongado de seguimiento previo a la necesidad de colocación del PEG en los pacientes que utilizaban riluzol comparado con los que no iniciaron dicha terapia.

Cuadro clínico

Como se mencionó previamente, en su descripción clásica, la ELA afecta la neurona motora superior y la inferior (1). Se entiende por neurona motora superior a aquella cuyo soma, se encuentra en cerebro, mientras que la neurona motora inferior es aquella cuyo soma se localiza en el tallo cerebral y en la médula espinal. La afección de la superior causa espasticidad, hiperreflexia, dispersión del área reflexógena y presencia de reflejos patológicos; por otra parte, la afección de la inferior provoca atrofia, arreflexia, fasciculaciones e hipotonía (12).

Esta enfermedad tiene diferentes presentaciones clínicas, según la localización de las motoneuronas afectadas. La forma espinal es la variante más común, con progresión rostrocaudal y contralateral. La forma de inicio bulbar, se presenta en el 20-30% de los pacientes (1,12).

Existen formas en las cuales hay únicamente afección de neurona motora inferior (atrofia muscular progresiva) o únicamente de neurona motora superior (esclerosis lateral primaria). La primera tiene una evolución clínica más lenta que las formas que incluyen ambos tipos de motoneurona (14).

Se describe un inicio focal de los síntomas y se propaga por continuidad de la vía motora, independientemente si es a nivel cortical o espinal (15). También está descrito que la dispersión de los síntomas varía según si la afección es de neurona motora superior o inferior ya que la degeneración de las neuronas motoras superiores tiene un patrón somatotópico diferente (16).

En la corteza la degeneración afecta áreas cercanas, por lo que la dispersión es hacia extremidades ipsilaterales, en tanto que las neuronas motoras inferiores, por

cercanía, afectan más frecuentemente la extremidad contralateral (16). Sin embargo, puede no guardar relación por proximidad (16).

De manera interesante, se ha visto que las neuronas del núcleo oculomotor y los del núcleo de Onuf parecen ser resistentes; por lo que los movimientos extraoculares y el control de esfínteres se mantiene (17).

Algunos autores han propuesto una clasificación según el fenotipo, creando 8 categorías (2):

1. Fenotipo bulbar: donde los síntomas iniciales corresponden a este sitio de afectación, presentando por ejemplo disartria o trastornos de la deglución.
2. Fenotipo espinal cervical: representado por afección uni o bilateral de miembros superiores.
3. Fenotipo espinal lumbar: constituido por afección uni o bilateral de miembros inferiores.
4. Fenotipo “dropped-head”: caracterizada por debilidad en músculos del cuello, causando “caída” de la cabeza.
5. Fenotipo “flail leg”: presenta debilidad predominantemente distal en las extremidades inferiores.
6. Fenotipo “flail arm”: similar al anterior, pero en miembros superiores.
7. Fenotipo respiratorio: presenta disnea u ortopnea, ya sea en reposo o en ejercicio.
8. Fenotipo ELA/Demencia frontotemporal (DFT): cualquier variante clínica de la ELA que se acompañe de presencia de demencia frontotemporal.

Se muestra a continuación la distribución de algunas de las formas clínicas (12):

- **Presentación clásica 70%**
 - Bulbar 33%
 - Espinal 66%
- **ELA-DFT 5-15%**
 - Bulbar o espinal
- **Bulbar aislado 5%**

- **Fenotipos restringidos 10%**
 - Atrofia muscular espinal progresiva
 - Esclerosis lateral primaria
- **Fenotipos raros 3%**
 - Caquexia
 - Debilidad de diafragma y músculos del cuello

Tradicionalmente se habla de que es un trastorno motor puro, sin embargo, actualmente se reconoce la existencia de un espectro clínico heterogéneo predominante, y no exclusivamente motor (1). Se ha descrito que un 15% presentará demencia frontotemporal y 50% mostrarán algún grado de disfunción cognitiva. De igual manera, se ha visto que aproximadamente el 12% de los pacientes con DFT, en su variante conductual, desarrollará posteriormente ELA (17,18). Crockford y colaboradores demostraron que estos cambios tanto cognitivos como de comportamiento se encuentran con mayor frecuencia en estadios más avanzados de la enfermedad y, a la vez, sugieren que estos deberían ser tomados en cuenta en los criterios diagnósticos y en los métodos de estadiaje (20).

Se ha propuesto que existe una relación anatómica que puede jugar un papel importante en la relación entre DFT y ELA, la cual consiste en que las células primordialmente afectadas en la DFT, son las de von Economo; y en la ELA, las células de Betz, se hayan inclusive en la lámina V de la corteza motora, por lo que podrían compartir el mismo proceso de daño local (15). Además, en el 5 – 15% de los pacientes con ELA hay familiares con ELA o con DFT (12).

Desde el punto de vista neuropsicológico, la ELA tiene diferentes manifestaciones, como por ejemplo: depresión, apatía, afecto pseudobulbar, pérdida de la empatía, desinhibición, entre otros (19)

Hasta un 50% de los pacientes con ELA desarrollan afecto pseudobulbar; el cual consiste en una expresión emocional inadecuada, por ejemplo, risa o llanto inapropiados (21).

Dado que la ELA afecta habilidades motoras que se requieren para realizar las pruebas neuropsicológicas más usadas; se ha desarrollado instrumentos de tamizaje de deterioro cognitivo y de comportamiento como por ejemplo The Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS), Addenbrooke's cognitive examination-III (con una versión revisada inclusive) y The Frontal Assessment Battery; los cuales son específicos para esta condición por lo que son de gran utilidad (22,23).

El dolor es una queja frecuente en los pacientes con ELA, que puede ser espontáneo o evocado; puede afectar las extremidades y puede ser local o difuso (24). Este síntoma puede tener diferentes orígenes, desde calambres, sensación de hormigueo, contracturas relacionadas con articulaciones (secundario a inmovilización de las mismas); hasta las vinculadas con el cuidado (lesiones por la mascarilla de ventilación, succión de secreciones) (24).

Estadios clínicos

La clasificación en estadios clínicos más utilizada es la de King, la cual incluye 5 estadios clínicos, como se muestra en la figura 2. Esta clasificación está basada en la cantidad de regiones afectadas. En ella encontramos que los estadios del 1 al 3 corresponden, respectivamente, al número de regiones anatómicas involucradas (según se afecten miembros inferiores, miembros superiores, diafragma o zona bulbar) (25). Con respecto al estadio 4, este incluye a pacientes con falla para alimentarse y necesidad de colocación de gastrostomía percutánea; así como a pacientes con falla ventilatoria, la cual se define como el requerimiento de ventilación mecánica, ya sea no invasiva como invasiva (26). El estadio 5 corresponde al fallecimiento del paciente (26).

Otra clasificación utilizada es el estadio funcional de Milano-Torino (MiToS), la cual se basa en los dominios evaluados en la escala funcional de esclerosis lateral amiotrófica revisada (ALSFRS-R). Las categorías van de 0 al 5, donde 0 es independencia funcional; del 1 al 4, se asignan según cantidad de dominios donde exista dependencia en la ALSFRS-R (bulbar, motora gruesa, motora fina, respiración); y finalmente, el estadio 5 refleja el deceso del paciente (27)

King's clinical staging system



MiToS functional staging system

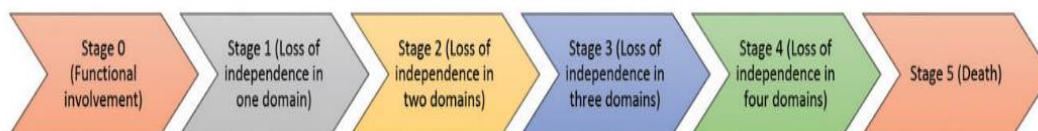


Figura 2. Sistemas de clasificación clínica, en la parte superior se encuentran los estadios de King; en la parte inferior, la clasificación funcional de Milano-Torino (27).

Patogénesis

La etiología de ELA es desconocida, sin embargo; se reconoce que del 90 – 95% corresponden a la variante esporádica. De un 5-10% se presenta en forma familiar (28–30). Se han propuesto muchos mecanismos causales a raíz del estudio de las presentaciones familiares de esta enfermedad; entre ellos alteraciones transcripcionales y en el procesamiento de los ARN, alteraciones en el metabolismo y degradación proteica, alteraciones en el transporte axonal, excitotoxicidad, neuroinflamación, trastornos en la función mitocondrial, e inclusive una sinaptopatía (31–34). Para la mayoría de mutaciones se ha descrito herencia autosómica dominante de las mismas, tal y como se puede apreciar en la figura 3 (31).

Se ha asociado, ya sea genética o patológicamente, el plegamiento anormal de proteínas y su agregación a alteraciones en la superóxido dismutasa 1, TDP – 43 o TARDP (*Trans-activation response DNA-binding protein 43*), ubiquitina – 2, proteínas chaperonas (incluyendo las proteínas de choque térmico) (35).

Tabla 1 Genes identificados en formas de ELA familiar			
Mutación	Locus	Herencia	Porcentaje (%) de ELAf
<i>Proteínas de unión/ procesamiento RNA</i>			
TDP43	1p36.2	AD	1-5
FUS	16p11.2	AD	1-5
TAF15	17q11.1-q11.2	Desconocida	Desconocida
EWSR1	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Angiogenina	14q11.2	AD	< 1
Senataxina	9q34	AD	Desconocida
C9ORF72	9p21.3-p13.3	AD	40-50
<i>Proteínas implicadas en el metabolismo proteico</i>			
Ubiquitina 2	Xp11	XR	< 1
Opteoneurina	10p15-p14	AD	< 1
Sequestosoma	5q35	AD	Desconocida
Proteína con contenido en valosina	9p13	AD	< 1
CHMP2B	3p11	AD	Desconocida
PI-3,5-P2 (codificado por FIG4)	6q21	AD	Desconocida
<i>Enzimas y estrés oxidativo</i>			
Superóxido dismutasa1 (SOD1)	21q22.1	AD	20
<i>Citoesqueleto y transporte celular</i>			
VAPB	20q13.3	AD	< 1
Periferina	12q13.12	Esporádica	Desconocida
Dinactina 1	2p13	AD	Desconocida
Cadena pesada neurofilamentos (NFH)	22q12.2	AD	Desconocida
Profilina 1	17p13.2	AD	Desconocida
<i>Excitotoxicidad</i>			
D-amino-ácido-oxidasa (DAO)	12q24	AD	< 1
<i>Significado incierto</i>			
Espatacsina	15q21.1	AR	Desconocida
Alsina	2q33.2	AR	< 1
Sin identificar	18q21	AD	Desconocida
Sin identificar	20ptel-p13	AD	Desconocida
Sin identificar	15q15.1-q21.1	AR	Desconocida

Figura 3. Genes identificados en formas de ELA familiar (31)

Mutaciones en el gen C9orf72

Con respecto a las mutaciones que interfieren con las proteínas relacionadas a la unión o procesamiento del ARN; las mutaciones en el gen C9orf72 (*Chromosome 9 open reading frame 72*), localizado en el cromosoma 9, se encuentran en el 40% de los casos de ELA familiar y en un 5-10% de las ELA esporádicas (36).

El gen C9orf72 puede presentar, de manera fisiológica de 2 a 10 repeticiones del hexanucleótido GGGGCC. La mutación relacionada con ELA (y con DFT también), consiste en cientos y hasta miles de repeticiones de esta secuencia; cuyo resultado a nivel celular es desconocido, pero se postulan alteraciones relacionadas con toxicidad por ARN, toxicidad por proteínas con repetición de dipéptidos (DRP, por sus siglas en inglés), entre otras (37). También se ha relacionado con alteraciones en el tráfico intracelular, autofagia, proteostasis y transporte núcleo-citoplasmático (38)

Mutación en la enzima cobre/zinc superóxido dismutasa 1

La mutación en la enzima cobre/zinc superóxido dismutasa 1 (SOD 1) fue una de las primeras alteraciones genéticas descritas en ELA, se encuentra en diferentes partes de las células humanas (núcleo, citosol, mitocondrias por ejemplo) y su función principal es proteger a las células de las especies reactivas de oxígeno (39). Esta es la segunda mutación más frecuente reportada en Europa (39)

Otra teoría importante es la que asegura que la SOD 1 mal plegada puede propagarse por sí sola, transmitiendo sus propiedades de plegamiento a otras proteínas con posterior agregación que termina siendo citotóxica, mecanismo que recuerda a los priones descritos en la encefalopatía espongiforme (39)

Neurotoxicidad por glutamato

Se ha descrito una excesiva activación de los receptores ionotrópicos de glutamato, llevando a un aumento en la entrada de calcio y sodio a la motoneurona, resultando en neurotoxicidad inducida por glutamato y la reducción en la función de las bombas de Na/K ATPasa que llevan a una hiperexcitabilidad neuronal (40). El aumento de la concentración intracelular de calcio induce la activación de mecanismos apoptóticos; que se postula como uno de los posibles mecanismos fisiopatológicos de la ELA. Bajo este mecanismo fisiopatológico, el riluzol, que es un inhibidor de la liberación de glutamato y bloqueador de canales de sodio, funge su función en el tratamiento de esta patología (40,41). Adicionalmente, se ha documentado alteración en el

funcionamiento del transportador de aminoácidos excitatorios tipo 2 (EAAT-2 por sus siglas en inglés); el cual es el principal transportador glial involucrado en la recaptura de glutamato en el espacio sináptico, dando a lugar mayor cantidad de glutamato en el mismo (40,41).

Mutaciones que alteran la proteína TDP – 43

La mutación en la TDP – 43 o TARDP (*Trans-activation response DNA-binding protein 43*) se ha encontrado en otras enfermedades neurodegenerativas y la ELA no es una excepción (39). Su alteración causa una alteración en el plegamiento de la proteína que produce, acumulándose tanto intra como extracelularmente, dando a lugar inclusiones que se observan en la histología en cerebro y en médula espinal (39). Se ha propuesto un mecanismo de autopropagación similar a la SOD 1 supracitado (39).

Está implicado en diferentes vías celulares como la transcripción genética, estabilidad del ARN mensajero, síntesis de ARN mensajero, entre otros (39).

La proteína TDP - 43 es el mayor componente de las inclusiones citoplasmáticas observadas tanto en ELA como en DFT (42).

Mutación en el gen FUS

La mutación en el gen FUS/TLS (*fused in sarcoma/translocated in liposarcoma*) se han relacionado con el desarrollo de ELA, principalmente relacionado con las siguientes características clínicas (42):

1. Edad de inicio menor a los 40 años
2. Inicio de síntomas predominantemente cervical
3. Casi el 90% fallecen en los primeros 4 años desde el inicio de los síntomas

Otros genes mutados descritos son VAPB (vesicle-associated membrane protein associated protein B), VCP (valosin-containing protein), angiogenina, senataxina, alisina (39).

En estudios post mortem se ha encontrado degeneración de los cuerpos y axones de las neuronas motoras, asociado a microglía abundante circundante, la cual se ha propuesto que tiene un papel contribuyente en el daño neuronal descrito (43).

Alteraciones en linfocitos T

Los linfocitos T CD4 pueden ser divididos en reguladores y efectores; los primeros se encuentran en mayor proporción en los pacientes con ELA con progresión más lenta; además se han realizado estudios funcionales con linfocitos reguladores en pacientes con ELA donde se demuestra disminución en la capacidad de suprimir la proliferación de los linfocitos T efectores (43). Existe un marcador en los linfocitos T reguladores, el FoxP3, que se encuentra regulado a la baja en pacientes con ELA comparado con pacientes sanos; y, se ha visto una relación inversamente proporcional a la tasa de progresión de los pacientes con ELA (43)

Otra teoría relacionada con los linfocitos, es que hay una desregulación en las proporciones de los monocitos en los pacientes con ELA que puede llevar a disfunción del sistema inmune, basado en el hallazgo de una mayor proporción de monocitos clásicos/ no clásicos comparados con pacientes sanos de control (43)

Sinaptopatía

Se ha propuesto que puede ser una sinaptopatía, basándose en observaciones tales como la degeneración de las espinas dendríticas en las células de Betz en estudios postmortem en humanos, así como en varios modelos animales (33)

Además, se han propuesto múltiples posibles mecanismos fisiopatológicos, incluyendo: depósito de proteínas intranucleares o citosólicas, agregados de ARN, disfunción mitocondrial, estrés en retículo endoplásmico, defectos en el tráfico nucleocitoplasmático, alteraciones en la excitabilidad neuronal y en el transporte axonal (44).

De igual manera, se ha investigado una vía fisiopatológica, en la cual, se postula que hay un defecto en el sistema de control de calidad mitocondrial lo cual, en condiciones normales, eliminaría y reemplazaría la mitocondria dañada (32)

Estrés en el retículo endoplásmico

El acumulo de proteínas mal plegadas, que puede verse en distintas patologías incluyendo la ELA, induce mecanismos compensatorios de estrés conocidas como “*unfolded protein response*” (UPR) (45). La activación de UPR tiene consecuencias, como el aumento en la capacidad de plegamiento de proteínas, modulación de la síntesis proteica, y aumenta la degradación de las mismas (45). Se ha relacionado que la presencia sostenida de este tipo de respuestas lleva a la apoptosis (45).

Las investigaciones en materia de genética y probables mecanismos etiopatológicos han tenido un aumento en años más recientes, tanto en casos de ELA familiar como en los de ELA esporádica, como se ilustra en la figura 4; por lo tanto, los avances en esta materia son muchos y se esperan más de ellos en el futuro.

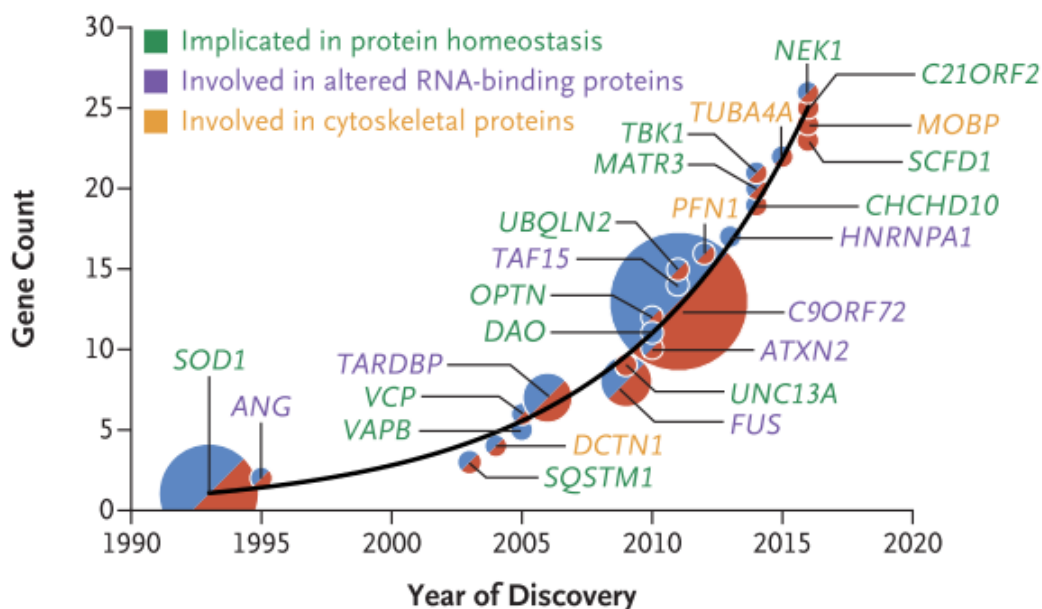


Figura 4. Evolución de genes descubiertos desde el 1990. El color rojo significa que se ha encontrado en casos de ELA esporádica; el color azul, que se ha hallado en ELA familiar (44)

Histopatología

En la histopatología, de manera característica, se encuentran inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas en las motoneuronas, llamadas cuerpos de Bunina (46). Los agregados proteicos que se ven en la ELA pueden dispersar a través de autopropagación; ya que, el plegamiento anormal de las diferentes proteínas que se han relacionado a esta patología (TDP-43, SOD1 y FUS) inducen plegamientos anormales en las proteínas de su alrededor (efecto semilla), iniciando una reacción en cadena (12). Adicionalmente, se ha visto que las “semillas” de SOD1 pueden propagarse a células vecinas y por vías neuroanatómicas, lo que puede explicar la progresión y propagación ya mencionadas en la descripción del cuadro clínico (12). La transmisión célula a célula de las proteínas de repetición dipeptídica a través de exosomas también se ha vinculado a la expansión de repetición C9orf72.

Histológicamente se encuentra pérdida de las motoneuronas, tanto inferiores como superiores, proliferación de la microglia (43). De manera adicional, en los casos

familiares hay mayor reportes de otros hallazgos histopatológicos como lo son degeneración de cordones posteriores (50%), de la columna de Clarke y el tracto espinocerebeloso (39).

Factores de riesgo

Existen postulaciones sobre la presencia de distintos factores de riesgo, tales como (8,18,47–51):

- Edad avanzada (cerca a los 75 años).
- Sexo masculino
- Antecedentes heredofamiliares de ELA.
- Ocupaciones que involucren exposición a campos electromagnéticos.
- Uso de pesticidas.
- Exposición a b-metilamino-L-alanina (relacionado con Complejo esclerosis lateral amiotrófica - parkinsonismo – demencia, o complejo de Guam).
- Fumado.
- Bajo índice de masa corporal (uno de los factores más estudiados, se retomará este punto más adelante)
- Trauma craneoencefálico (TCE): se considera factor de riesgo para el desarrollo de ELA, inclusive se ha descrito de más de dos TCE se asocian a un riesgo 3 veces mayor de desarrollar ELA; y el haber tenido el trauma entre los 35 y los 54 años también conlleva a un mayor riesgo.
- Actividad física intensa.
- Servicio militar
- Trabajo en construcción
- Consumo de carnes rojas procesadas, sodio y zinc

Entre los factores exógenos relacionados con la aparición de ELA se encuentra el índice de masa corporal (IMC), el cual ha mostrado una relación inversamente proporcional con el riesgo de desarrollar ELA. Esta asociación se describe tanto si el

IMC es tomado como una variable continua o una variable categórica, esta última principalmente cuando se realiza el riesgo de desarrollar ELA cuando es clasificado como bajo peso comparado con los de categoría normal (52). Por el contrario, un índice de masa corporal alto se asocia a bajo riesgo de padecer ELA (53).

Diagnóstico

El diagnóstico de ELA está basado en la clínica del paciente, ya que no hay ningún tipo de estudio que sea confirmatorio, y se han utilizado diferentes escalas este fin (54). Entre estas escalas, se encuentran (54):

1. La escala de El Escorial revisada, también conocida como de Airlie House, proporciona 4 niveles de certeza diagnóstica de acuerdo con la extensión de la disfunción de las neuronas motoras superiores e inferiores, y tiene una especificidad del 99.5% y una sensibilidad del 45%
2. Los criterios diagnósticos de Awaji, poseen una sensibilidad de 57% (mayor y estadísticamente significativa) y una especificidad 99,5%.

Los criterios de El Escorial fue desarrollados por un grupo de investigación de la Federación Mundial de Neurología, y publicados en 1994 (55). Las revisiones posteriores llevaron a modificaciones que terminaron en la creación de las escalas enumeradas anteriormente. Estas revisiones se realizaron en el año 2000 y la segunda en el año 2008 (55).

Cuadro 1. *Criterios diagnósticos de El Escorial revisados (1)*

Categoría diagnóstica	Criterios
Clínicamente definitivo	<p>Evidencia clínica de una de dos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Signos de NMS y NMI bulbar y en dos segmentos espinales, o 2. Signos de NMS y NMI en tres segmentos espinales
Clínicamente probable	<p>Evidencia clínica de signos de NMS y NMI en dos segmentos espinales; siendo los signos de NMS rostrales a los signos de NMI</p>
Clínicamente probable con soporte de laboratorio	<p>Evidencia clínica de los dos siguientes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Signos de NMS y NMI en una región espinal o signos de NMS únicamente en una sola región 2. Criterios de NMI por EMG en al menos dos segmentos
Clínicamente posible	<p>Evidencia clínica de al menos una:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Signos de NMS y NMI en una región espinal 2. Signos de NMS en dos o más regiones espinales 3. Signos de NMS y NMI, donde los de NMI son rostrales a los de NMS

Cuadro 2. Elementos electrofisiológicos en los criterios de El Escorial revisados(1)

Aspecto electrofisiológico	Criterios
Denervación aguda	Potenciales de fibrilación u ondas agudas positivas
Denervación crónica	Potenciales de unidad motora grandes Disminución de patrón de interferencia con una tasa de disparo mayor a 10 Hz, o potenciales de unidad motora inestables

Es importante tener en cuenta, al realizar los estudios electrofisiológicos, que la amplitud del potencial motor compuesto disminuye con el tiempo en estos pacientes y es sensible para detectar la progresión de la enfermedad (12). De igual manera, al inicio de la enfermedad, la pérdida de motoneuronas es compensada con los fenómenos de reinervación, por lo que la debilidad se vuelve evidente hasta que la cantidad de motoneuronas perdidas no pueda compensarse (12).

Bedlack y colaboradores (56) estudiaron qué tan frecuentes eran la estabilización del deterioro funcional y la mejoría clínica por medio de las mediciones periódicas de la escala ALSFRS-R; obteniendo que:

- En un periodo de 12 meses, el 16% de los pacientes no tuvo deterioro funcional.
- En un periodo de 18 meses, el 7% mantuvo un puntaje de ALSFRS-R estable
- Reveló también que el 14% tuvo periodos de 180 días con mayor puntaje de la escala ALSFRS-R, comparado a la medición anterior
- Menos del 1% presentó mejorías en la ALSFRS-R mayores a 4 puntos que se mantuvieran por más de 12 meses.

Por lo que se puede extraer de este estudio que, dentro del deterioro funcional esperado global, puede haber detenciones y reversiones transitorias de dicho deterioro; sin que cambien el panorama final del paciente.

Estudios complementarios

Los estudios complementarios, como su nombre lo indica, corresponden a estudios adicionales y no indispensables para efectuar el diagnóstico por sí mismo, sin embargo, son útiles en caso de dudas o para el diagnóstico diferencial.

La resonancia magnética se ha utilizado para diferencial entre ELA, enfermedades dentro del diagnóstico diferencial de la misma y sujetos sanos. Alguna literatura sugiere que la medición del grosor de la corteza motora puede ser un marcador sensible para los pacientes con ELA (57). También se ha descrito en estos pacientes disminución del volumen en hipocampos, así como alteraciones en el tracto corticoespinal en las imágenes de resonancia magnética con difusión, las cuales están relacionadas a una mayor severidad y mayor tasa de progresión de la enfermedad (58).

Se ha documentado en pacientes con ELA la existencia de hiperintensidad en el tracto corticoespinal en la resonancia magnética, específicamente en las secuencias FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*). Este hallazgo se ha propuesto como una manera de evaluar la degeneración de las neuronas motoras superiores (59). También se pueden encontrar hiperintensidades en las secuencias T2 y FLAIR en áreas subcorticales paracentrales y en el brazo posterior de la cápsula interna; al igual que una reducción de la N-acetilaspartato en la espectroscopía por resonancia magnética (60).

Se ha propuesto el uso de imágenes por resonancia magnética de la médula cervical como predictor del cambio en la capacidad vital lenta. Se ha visto que, en pacientes con ELA de inicio espinal, cuando se compara una resonancia hecha en el momento del diagnóstico, con una realizada a los 3 meses del mismo, y se encuentra un cambio en el volumen de la médula cervical, la capacidad vital lenta se reduce más despacio. (61)

La tomografía por emisión de positrones con fluorodexosiglucosa (FDG-PET) ha mostrado hipometabolismo en regiones prefrontal, frontal precentral y poscentral. También se registra hipermetabolismo en corteza temporal mesial y tallo cerebral. El hipometabolismo frontal se ha descrito como predictor de baja sobrevida (58).

Los neurofilamentos son proteínas estructurales liberadas después del daño neuronal. La concentración de cadenas ligeras de neurofilamentos y de cadenas pesadas fosforiladas en líquido cefalorraquídeo (LCR) presentan una buena sensibilidad (77% y 83% respectivamente) y especificidad (85% y 77% respectivamente) para diferenciar entre ELA y otras enfermedades clínicamente similares. La medición de cadenas ligeras de neurofilamentos en suero posee una especificidad y sensibilidad mayores al 90% para distinguir entre pacientes con ELA y sujetos sanos (62). Además, se ha visto que altos niveles de la cadena ligera de neurofilamentos en LCR correlacionan con un tiempo menor a la generalización de los síntomas motores (63).

Se han utilizado mediciones de diferentes sustancias para la predicción de la evolución de los pacientes con esta enfermedad relacionando esta un posible estado inflamatorio de fondo; algunas de ellas son interleucinas, interferón gama, factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento de fibroblastos, proteína inflamatoria de macrófagos (60).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de ELA es más sencillo cuando se encuentran signos claros de afección de neuronas motoras superiores e inferiores en múltiples segmentos, además de contar con el apoyo de los estudios electrodiagnósticos y de imágenes. Sin embargo, al inicio de la enfermedad, puede solo ser evidente afección de solo un tipo de motoneurona, por lo que el diagnóstico diferencial se vuelve más extenso. A continuación se enumeran patologías que se pueden encontrar dentro del diagnóstico diferencial y se detallarán algunas de estas condiciones (64):

- Alteraciones metabólicas
 - Hipertiroidismo
 - Hiperparatiroidismo
 - Intoxicación con metales pesados
 - Intoxicación con organofosforados

- Inflamatorios/inmunes
 - Neuropatía motora multifocal con bloqueos de conducción
 - Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
 - Miastenia gravis
 - Miositis por cuerpos de inclusión
 - Polimiositis
 - Esclerosis múltiple
 - Trastornos paraneoplásicos
- Estructurales
 - Mielopatía cervical
 - Siringomielia
 - Mielopatía /plexopatía post radiación
 - Enfermedad cerebro vascular
- Condiciones hereditarias
 - Atrofia muscular espinobulbar
 - Paraparesia espástica hereditaria
 - Distrofia muscular facioescapulohumeral
 - Adrenomieloneuropatía
 - Enfermedad de Huntington

La espondiloartrosis cervical es una patología común, inherente al proceso de envejecimiento, y que puede llegar a estar presente en el 90% de las personas mayores de 60 años (65). Como su nombre lo indica, existe un proceso de osteoartritis en las articulaciones facetarias espinales sumado a la espondilosis, término que hace referencia a la enfermedad degenerativa de los discos intervertebrales. Estos cambios degenerativos pueden llevar a compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas (65).

En el caso específico de la mielopatía, los hallazgos típicos son una combinación de espasticidad en las piernas, debilidad de las extremidades superiores y cambios sensoriales (en cualquier modalidad) en los brazos, piernas o tronco; con un progreso

gradual de los síntomas. El manejo quirúrgico de esta patología es efectivo evitar la aparición de nuevo síntomas; sin embargo, los resultados de este con respecto a recuperación funcional son variables (65).

La neuropatía motora multifocal, es una neuropatía motora pura, con distribución anatómica asimétrica, en la que suelen afectarse primero, y en mayor intensidad, las extremidades superiores (66). Es importante resaltar que más del 50% de los pacientes con esta enfermedad tienen fasciculaciones y calambres. Un 20 – 30% pueden tener reflejos normales o aumentados; por lo que tener en cuenta a esta patología en el diagnóstico diferencial es fundamental. El tratamiento de elección es con gammaglobulinas únicamente, dado que no tiene buena respuesta al tratamiento con esteroides o plasmaféresis (66).

La atrofia muscular espinal incluye a una serie de trastornos diversos que tienen en común la afección de la neurona motora inferior (67). El más común de esos trastornos es la atrofia muscular espinal proximal, de herencia autosómica recesiva. Esta enfermedad se puede clasificar en 4 subtipos según la edad de aparición de síntomas: la tipo 1, cuando los síntomas inician antes de los 6 meses de edad y donde los pacientes usualmente no alcanzan a lograr la posición sedente; la tipo 2, inicia entre los 6 y 18 meses de edad, donde logran sentarse pero no estar de pie; tipo 3, los síntomas inician después de los 18 meses, acá los pacientes son capaces de estar de pie o caminar transitoriamente; la tipo 4 tiene inicio del cuadro clínico después de los 30 años de edad (67). El tratamiento de esta patología es de índole paliativa (67).

Tratamiento

En términos generales, el abordaje terapéutico debe ser multidisciplinario y principalmente sintomático. Se debe preparar y acompañar al paciente para el deterioro funcional subsecuente (68).

La medicina paliativa es una especialidad que se dedica a reconocer, prevenir y aliviar el sufrimiento tanto de pacientes con patologías serias como de sus familiares

(68). En el contexto de la ELA, la medicina paliativa juega un papel fundamental en la atención de la serie de síntomas que va sumando el paciente a lo largo de la evolución de su patología, como lo son dolor, espasticidad, disfagia, pérdida de peso, entre otros; sin contar la preparación para afrontar el declive de las funciones deglutorias y ventilatorias es esencial; de la misma forma el plan de cuidados al final de la vida (68).

En las pasadas décadas se han desarrollado centros de atención multidisciplinaria para la atención de pacientes con ELA, en las cuales se les brinda tratamiento sintomático y cuidados paliativos. Estos centros son considerados como el estándar de manejo para esta enfermedad (69).

Dentro de la atención multidisciplinaria de los pacientes con ELA, hay 3 intervenciones más utilizadas a nivel mundial: el uso de riluzol, que ha demostrado una modesta prolongación de la sobrevida; la ventilación mecánica no invasiva, que mejora cantidad y calidad de vida; y finalmente, la realización de la gastrostomía, cuya finalidad principal es reducir el impacto nutricional causado por la disfagia (70).

Riluzol

El riluzol, que fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la ELA, tiene varios mecanismos de acción propuestos: aumenta la recaptura y disminuye la liberación de glutamato, además estabiliza el estado inactivo de los canales de sodio voltaje dependiente (71). Se encuentra en presentación oral y se le atribuye la prolongación del tiempo promedio para necesitar una traqueostomía, en alrededor de 6 meses. Un estudio ha mostrado una disminución del 35% en la mortalidad de estos pacientes a una dosis diaria de 100 mg (72) pero el estadio de la enfermedad en el cual se aplica ha sido controversial. En otro estudio retrospectivo se observó principalmente el beneficio en el estadio 4 de la enfermedad (72); mientras otro análisis demostró que el uso del riluzol prolongó los tiempos en estadios 1 y 2 en población China (73). Este medicamento tiene pocos efectos adversos y es bien tolerado por los pacientes (71)

Dado que dentro de los mecanismos fisiopatológicos propuestos en la ELA, se encuentran alteraciones que llevan a un aumento del estrés oxidativo, se ha propuesto el uso de edaravona, un eliminador de radicales libres que fue aprobado por la FDA en el 2017 (74). Se ha determinado que puede resultar en mejoría en la ALSFRS-R comparado con placebo al cabo de 24 meses de seguimiento, aunque dicha diferencia es en promedio de 2 puntos en dicha escala (75).

Edaravona

La edaravona es un eliminador de radicales libres, desarrollado inicialmente para el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular, que ha demostrado inhibir la muerte de las neuronas motoras en modelos animales, debido a la disminución en el estrés oxidativo (75). Se encuentra en presentación intravenosa, se aplican 60 mg durante una hora cada día durante 2 semanas, luego espera 2 semanas sin tratamiento y reinicia con ciclos de una dosis por día durante 10 días cada mes. No se requiere ajuste por función renal ni hepática (76,77).

En el estudio en el que se aprobó el uso del medicamento, el beneficio observado fue una disminución en la tasa de progresión en la ALSFRS-R comparado contra placebo (77).

Otros tratamientos

El trasplante de células madre se ha utilizado para el tratamiento de la ELA. Se ha probado la aplicación espinal de células mononucleares de la médula ósea, encontrando una reducción en la tasa de deterioro (78). De igual manera; un estudio pequeño se realizó utilizando células madre neurales derivadas de la médula espinal humana proveniente de fetos fallecidos intrauterinamente, administradas mediante microinyecciones en la médula espinal a nivel lumbar de manera bilateral; mostró cesación en la progresión de la enfermedad (79). De manera similar, la inyección de células madre neurales derivadas de células del estroma de la médula ósea en la médula espinal a nivel de C7-T1 evidenció una estabilización de la progresión durante los primeros meses posterior a la aplicación, luego deteriorándose lentamente (80).

Se ha utilizado el dextrometorfano y la quinidina para el tratamiento sintomático del afecto pseudobulbar, que puede llegar a estar presente en un 50% de los pacientes (81). Para su tratamiento también se han utilizado antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (21).

Con respecto a los trastornos cognitivos-conductuales, esperables en esta patología, no hay tratamiento que brinde un beneficio claro, ni siquiera los inhibidores de colinesterasas (7).

Se ha estudiado el uso de suplementación de vitamina D en pacientes de deficiencia e insuficiencia de la misma; sin embargo, no se ha logrado evidenciar mejoría en la ALSFRS-R a 6 meses ni en otros parámetros clínicos (82).

Se están desarrollando investigaciones para probar nuevas terapias farmacológicas, como el uso de arimocromol, rasagilina y la inosina, entre otros (74)

Intervenciones de soporte

La pérdida de peso en los portadores de ELA es frecuente y de causa multifactorial (disminución de masa muscular, hipermetabolismo, dificultades para alimentarse, reducción del apetito). Se recomienda que los pacientes con una pérdida de peso superior al 10% o disfagia grave se sometan a una gastrostomía percutánea de manera precoz, mientras tenga una capacidad vital forzada mayor al 50% del predicho (83,84).

La reducción del índice de masa corporal o la disminución de peso mayor al 5% con respecto al peso previo al diagnóstico tienen mayor probabilidad de fallecer comparados a los que se mantienen con peso relativamente estable (85).

Un estudio de casos y controles mostró que los pacientes con ELA que presentaban hipermetabolismo, definido como un índice metabólico en reposo mayor al 120% del valor predicho, presentaban una caída mayor en la ALSFRS-R que los que tenían normometabolismo (86).

Dado que los pacientes presentan debilidad muscular progresiva que puede afectar la capacidad ventilatoria del mismo, es fundamental darle seguimiento a esta funcionalidad. Entre las herramientas de evaluación de la función respiratoria, se encuentran las capacidades vitales lenta y forzada (CVL y CVF respectivamente), las cuales son ampliamente utilizadas tanto en el campo clínico como en investigación; y son sensibles para identificar hipoventilación y predictores de sobrevida (87,88).

La ventilación mecánica no invasiva prolonga la vida de los pacientes, más que el riluzol; aumentando en promedio 7 meses la media de sobrevida, y mejora la calidad de vida de los pacientes (7,12,89). Generalmente se inicia cuando la capacidad vital forzada está por debajo del 50% del predicho (68). Se ha estudiado que la realización de traqueostomía prolonga la vida de estos pacientes de manera importante, inclusive hasta 5 años más, comparado con pacientes que no fueron sometidos a este procedimiento (8).

Entre las indicaciones para el inicio de la ventilación mecánica no invasiva se encuentran (90):

- Capacidad vital forzada de pie menor al 50% del predicho
- Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial mayor a 45 mmHg
- Presión máxima inspiratoria menor del 60% del predicho
- Oximetría de pulso menor al 89% por al menos 5 minutos consecutivos, durante la noche/sueño, en ausencia de apnea obstructiva del sueño

Una vez que la insuficiencia respiratoria es refractaria a la ventilación mecánica no invasiva; se consideran dos opciones terapéuticas: la colocación de ventilación mecánica invasiva y, por otro lado; no modificar la técnica de ventilación y optimizar el cuidado paliativo (91)

Un estudio mostró que, de los pacientes con ELA que fueron sometidos a traqueostomía, la decisión de someterse a la misma fue planeada previamente en un 38%; mientras que, en el 41% no había algún tipo de planificación previa de la

traqueostomía y; en el restante 21% se desconoce si ya el paciente había se había tenido alguna discusión sobre el tema previo al procedimiento (91)

Una de las principales causas de falla respiratoria y hospitalización en los pacientes con ELA es la pérdida progresiva de la habilidad para expectorar durante una infección de vías respiratorias inferiores; que es finalmente la causa de muerte usual (92).

La estimulación frénica puede ser una alternativa terapéutica a la falla ventilatoria, sin embargo, algunos estudios sugieren que los pacientes sometidos a esta técnica tienen mayor mortalidad comparados con los que recibieron ventilación mecánica no invasiva, principalmente si fue colocado tempranamente (90).

Un estudio publicado en el 2014, en Canadá, calculó el costo relacionado con la atención de ELA, tanto para el paciente como para la familia, obteniendo en costos directos un promedio de 32 337 dólares anuales, de los cuales un 61% fue pagado directamente por el paciente y el 39% restante por el gobierno u organizaciones no gubernamentales (93). En esta misma investigación, se calculó que los gastos indirectos de paciente y de los familiares que están involucrados en la atención del paciente, entendidos como salarios que fueron dejados de percibir; ascienden a los 56 821 dólares anuales (93,94).

Pronóstico

La sobrevida es variable, algunos estudios señalan una sobrevida promedio de entre 2 – 5 años desde el diagnóstico (95); observándose además, que a los 10 años han fallecido entre el 90-95% de los pacientes (96). Se ha documentado un promedio de 12 meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (60).

Características clínicas relacionadas a mayor sobrevida (85,97,98)

- Mayor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.
- Menor edad al inicio de los síntomas.
- No presentar disnea al inicio de los síntomas.

- Peso normal al diagnóstico.
- Presentar únicamente signos de neurona motora superior
- Presentar únicamente signos de neurona motora inferior.
- No deterioro cognitivo al diagnóstico.
- No corresponder a ELA familiar.
- No sintomatología bulbar al inicio.
- Una mayor puntuación en la escala ALSFRS-R.
- Mayor IMC al inicio de la enfermedad.
- Altos niveles séricos de triglicéridos y de colesterol.
- Alta cantidad de tejido graso subcutáneo
- Consumo de dietas de alto contenido energético.

Es importante resaltar que, para algunos autores, la sobrevida se contabiliza como el tiempo desde el inicio de la patología hasta su fallecimiento, para otros hasta esta o la necesidad urgente de traqueostomía (99).

Entre las herramientas para medir la progresión de la enfermedad se pueden citar la escala de clasificación funcional de ELA revisada (ALS Functional Rating Scale–revised, ALSFRS-R; por sus siglas en inglés), la medición de la capacidad vital y la presión máxima inspiratoria (12). Se ha descrito que algunos pacientes con algunos factores presentan una progresión más rápida; entre ellos inicio de la enfermedad en edad avanzada, síntomas iniciales bulbares, pérdida de peso (7).

En algunos estudios se ha clasificado la velocidad de deterioro funcional según la ALSFRS-R, calculada como el deterioro en puntos en la escala citada entre el número de meses entre dichas evaluaciones (2). Se han descrito progresadores lentos, intermedios y rápidos; con cambios en la escala por mes de $< 0,5$; entre $0,5$ y 1 o >1 puntos por mes (2). En un estudio se demostró una mayor velocidad de deterioro funcional en los pacientes con fenotipo ELA/DFT, con un promedio de deterioro en la ALSFRS-R de 2 puntos por mes (2).

También se ha utilizado el declive en el puntaje de la ALSFRS-R para comparar dos etapas distintas en la evolución de los pacientes (100):

- Desde el inicio de los síntomas (marcado desde el inicio de la debilidad) hasta el diagnóstico, calculando este parámetro como la diferencia entre el puntaje máximo de la escala (48) menos el puntaje obtenido en la primera evaluación, y esto posteriormente dividido entre el número de meses entre estas dos mediciones. A esto se le conoce como tasa de progresión “temprana”
- La segunda, utiliza para su cálculo la diferencia entre la ALSFRS-R de la cita inicial menos el puntaje en la última cita, dividido entre el tiempo entre ambas valoraciones. A este cálculo se le conoce como tasa de progresión “tardía”.

Un punto importante en el manejo de estos pacientes es la discusión temprana, tanto con el paciente como con la familia, sobre el pronóstico, procedimientos invasivos y cuidados para que estos puedan tomar decisiones informadas de manera oportuna.

Se ha diseñado un modelo para predecir la sobrevida sin traqueostomía y sin ventilación no invasiva por más de 23 horas al día, en el cual se postulan como factores predictores la edad al inicio de los síntomas, capacidad vital forzada, inicio bulbar, diagnóstico definitivo, presencia de demencia frontotemporal, y la presencia de la mutación del gen C9orf72 el cual puede ser administrado como auxiliar en el manejo individualizado del paciente (3)

Teniendo en consideración que hasta un 15% de los casos puede ser familiares, el consejo genético, cuando se tiene disponibilidad de él, ha sido controversial; donde debe ser individualizado ya que se han descrito consideraciones acerca de conocer el resultado (querer o no conocer si es portador de alguno de los genes y la posibilidad de poseer uno que no esté en el test aplicado), así como las implicaciones de un resultado positivo tanto para el paciente como para su familia (101).

CAPÍTULO 3: MARCO METODOLÓGICO

Justificación

El presente trabajo pretende generar conocimiento acerca de los posibles determinantes de deterioro funcional acelerado en el grupo de pacientes con ELA que se manejan en el CNCDCP de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). Hay una falta de información nacional con respecto a estos factores predictores y se pretende sacar provecho de que el CNCDCP concentra la mayor parte de pacientes con ELA del país.

Como potencial aporte de este trabajo, es el reconocimiento de variables clínicas modificables que puedan evitar el deterioro acelerado del paciente con ELA. En el caso de demostrar variables no modificables de manera temprana, que se pueda brindar un apoyo y seguimiento más cercano a los pacientes que las presenten.

Estudios preliminares

En Costa Rica, no se han realizado estudios que analicen esta relación entre las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con ELA con la presencia de deterioro funcional acelerado.

Como único estudio que puede tener relación, se encuentra el realizado por Abadía y colaboradores (5); en el cual, entre otras variables, examinó si había diferencia en la sobrevida entre pacientes en control en el CNCDCP desde enero del 2009 a mayo del 2014 tratados con riluzol y los que no recibieron dicho fármaco; sin hallar diferencia estadísticamente significativa.

Tipo de estudio

Estudio de tipo transversal, observacional, retrospectivo

Diseño de la investigación

La presente investigación fue registrada ante el Comité Ético Científico del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia con el número de protocolo CEC-17-10-2019 y ejecutada con los cambios aprobados mediante la resolución de este; mediante el oficio CEC-HCG-CCSS-090-11-2019, el cual se encuentra en el anexo 4. Teniendo en cuenta que la población de estudio son los pacientes con ELA atendidos por primera vez en el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2016 en el CNCDCP, se procedió a solicitar a la jefatura de estadística de ese centro, la lista de pacientes con esas características.

Posteriormente, se procedió a la revisión de los expedientes para determinar que pacientes cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Una vez realizado el proceso de selección individual, se procedió la obtención de las variables presentes en la hoja de recolección, que se detalla en el anexo 2. Se realizó la recolección de estas directamente a la base de datos, para facilitar su análisis estadístico.

Población de estudio

La población de estudio está conformada por la totalidad de los pacientes atendidos por primera vez en el CNCDCP en la consulta para la atención de pacientes con ELA durante el periodo comprendido entre enero 2015 y diciembre 2016.

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Haber sido atendidos por primera vez en la consulta de pacientes con ELA del CNCDCP por primera vez entre enero de 2015 y diciembre de 2016.
3. Expediente disponible
4. Información sobre el seguimiento disponible en el expediente clínico.

Criterios de exclusión

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes en los que no quede claro el diagnóstico de ELA.
3. Pacientes que hayan abandonado el control en la consulta de ELA del CNCDCP antes de cumplir 2 años de este, excepto en caso de fallecimiento.

Variables del estudio

Las variables de estudio y su operacionalización se encuentran en el anexo 1.

Método de identificación

Los pacientes nuevos en la consultad de ELA del CNCDCP fueron identificados por medio de la lista suministrada por la jefatura de archivo del CNCDCP.

Instrumento de recolección de datos

Instrumento puede ser revisado en anexo 2.

Mediciones y estimaciones

Para el análisis de los datos recolectados se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia y de dispersión para las variables cuantitativas, así como distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante análisis de varianza, pruebas de T para muestras pareadas e independientes, para la comparación de variables cualitativas se usó la prueba Mid-p Exacto, por otra parte, el análisis de sobrevida se hizo por medio de una estimación de Kaplan Meier. El nivel significancia escogido fue de 0,05. Los programas de cómputo usados para el análisis fueron Microsoft Excel versión 2016 y SPSS versión 23.

Consideraciones bioéticas

1. Principio de autonomía. Se respetarán los valores de los pacientes, así como se tomarán medidas para guardar la confidencialidad, como ya fue mencionado
2. Principio de justicia. Se dará un trato igualitario dentro de los alcances de esta investigación.
3. Principio de beneficencia. La descripción de las características clínicas de los pacientes con ELA puede exponer las necesidades reales de la población en estudio y podría ser utilizado posteriormente, para mejoras en la atención de dicha población, promoviendo una mejora en los tratamientos y su calidad de vida, que impactaría directamente a los participantes y a sus familias; y potencialmente a futuros usuarios de la consulta de ELA del CNCDP.
4. Principio de no maleficencia. Los investigadores del estudio están obligados a no hacer daño a los pacientes del estudio, respetando la integridad física y psicológica de la vida humana. El riesgo que tienen los pacientes de participar en este estudio es mínimo como se mencionó anteriormente.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

Como se comentó previamente, se solicitó la lista de pacientes atendidos por primera vez en la consulta del CNCDCP con el diagnóstico de ELA durante el periodo comprendido entre enero 2015 y diciembre 2016; obteniendo un listado de 62 pacientes, donde se excluyeron de este estudio un total de 11 pacientes por diferentes motivos: 2 por extravío de los expedientes en el CNCDCP, 1 que fue enviado con diagnóstico de ELA, el cual posteriormente fue descartado, 2 abandonaron el control antes del fallecimiento, y 6 no tenían diagnóstico de ELA. Por lo anterior, el número total de pacientes que se incluyó en el análisis fue de 51 pacientes, como se puede reafirmar en la figura 5.

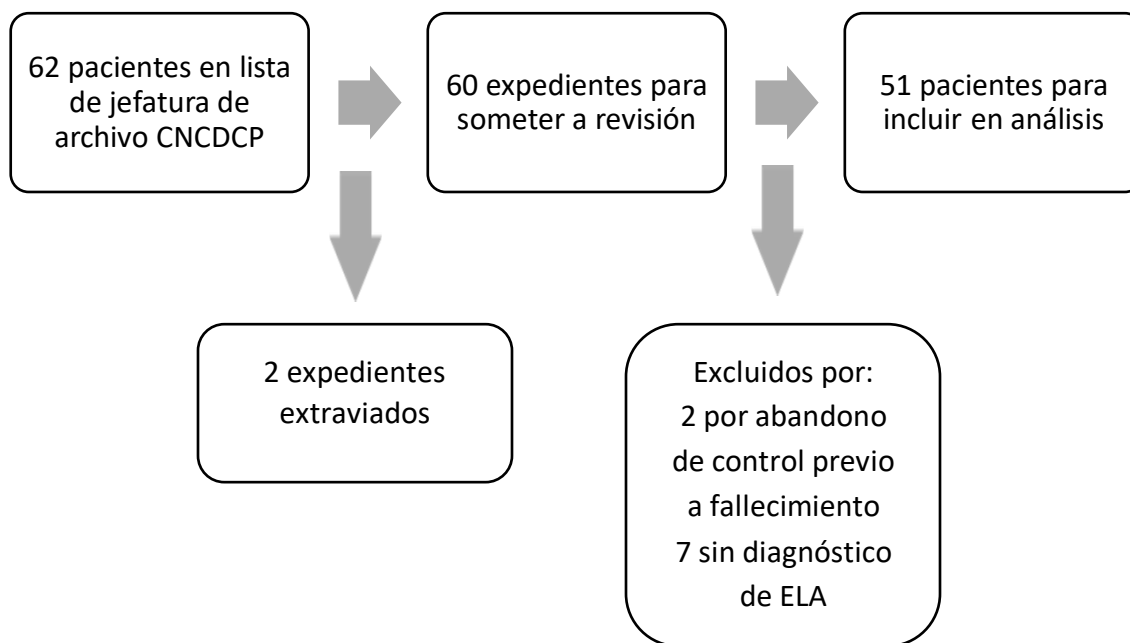


Figura 5. Población de estudio

Características sociodemográficas de la población

Como características sociodemográficas de la población, se encontró que en su mayoría está compuesta por costarricenses, con una razón de masculinidad de 1.42, dentro de una relación sentimental formal, concentrados en la Gran Área Metropolitana, y que el 56.9% de ellos laboraba al momento del diagnóstico. Llama la

atención que no se reportan casos de la provincia de Guanacaste. Detalles adicionales de esta información se pueden encontrar en el cuadro 3.

Cuadro 3. Características demográficas de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016

Variable	Cantidad (n=51)	%
Nacionalidad		
Costarricense	47	92,2%
Extranjero	4	7,8%
Sexo		
Femenino	21	41,2%
Masculino	30	58,8%
Condición final		
Fallecido	38	74.5%
Vivo	13	25.5%
Estado civil		
Viudo	3	5,9%
Divorciado	4	7,8%
Unión libre	7	13,7%
Soltero	10	19,6%
Casado	27	52,9%
Provincia de procedencia		
Limón	3	5,9%
Puntarenas	5	9,8%
Heredia	8	15,7%
Alajuela	9	17,6%
Cartago	9	17,6%
San José	17	33,3%
Ocupación		
No se anota	3	5,9%
Pensionado	8	15,7%
Profesional	8	15,7%
Ama de casa	11	21,6%
No profesional	21	41,2%

Características clínicas de la población en la valoración inicial

Se pudo determinar la edad al momento del diagnóstico en 39 de los 51 pacientes (76%). El paciente de menor edad tenía 38 años y el de mayor edad 79 años, con una media 60 años. La edad al inicio del seguimiento en el CNCDGP tuvo una media de 60,3 años, con una desviación estándar de 10,3 años.

El peso inicial, se conoció en 38 pacientes, con un promedio de 61 kg, cuantificando un peso mínimo de 35,3 kg y un máximo de 87 kg, y una desviación estándar de 13,3 kg. De estos 38 pacientes con peso inicial, se pudo calcular el IMC en 35 de ellos, obteniendo un IMC promedio de 23,3; y un máximo de 30,6 y un mínimo de 13,4.

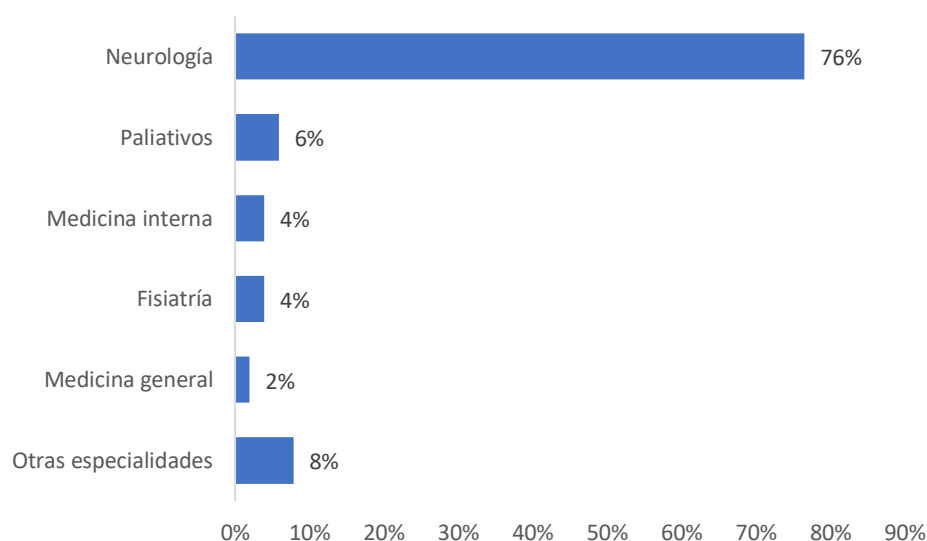
Finalmente, el porcentaje obtenido de capacidad vital forzada con respecto al predicho se obtuvo en el 92% de los casos, con un promedio de 64,5%. Se pueden estudiar más detalles estadísticos de estas características en el cuadro 4.

Cuadro 4. Distribución de la edad, peso inicial, IMC inicial y capacidad vital forzada de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016

Variable	n	Desviación						
		Media	estándar	Mínimo	Máximo	P25	P50	P75
Edad al diagnóstico	39	60,6	9,8	38,0	79,0	51,0	61,0	68,0
Edad al inicio de seguimiento	51	60,3	10,3	38,0	81,0	52,5	60,0	68,0
Peso inicial	38	61,4	13,3	35,3	87,0	50,6	59,7	70,5
IMC inicial	35	23,3	4,2	13,4	30,6	20,2	24,0	26,4
Capacidad vital forzada %	47	64,5	15,5	25,0	97,0	55,0	63,0	74,0

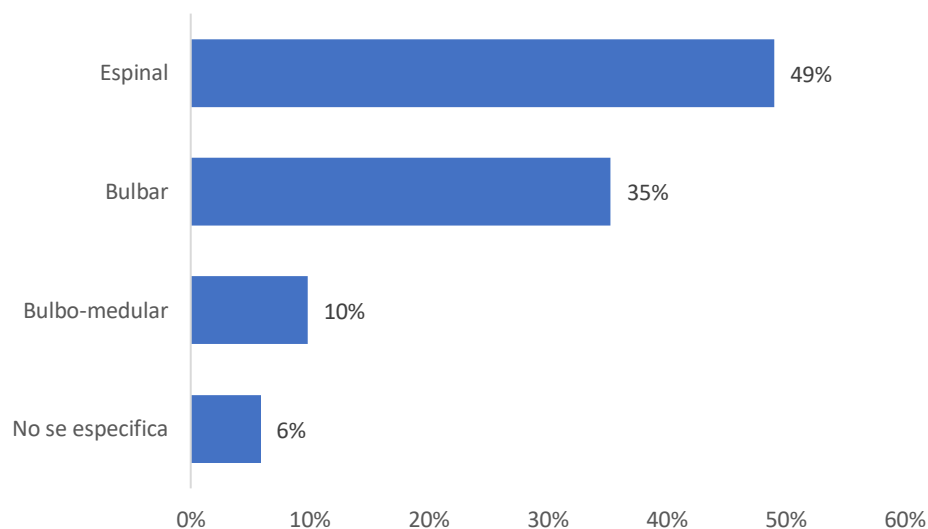
Con respecto a otras características relevantes al inicio de la valoración se encuentra que el 76% fue referido al CNCDP por un neurólogo, el 24% restante fue enviado por diversos servicios profesionales en salud, como medicina general, medicina paliativa, medicina interna, trabajo social, medicina familiar, geriatría, fisiatría y cirugía de tórax; en la distribución que puede observarse en la figura 6.

Figura 6. Distribución de las especialidades que refirieron a los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016



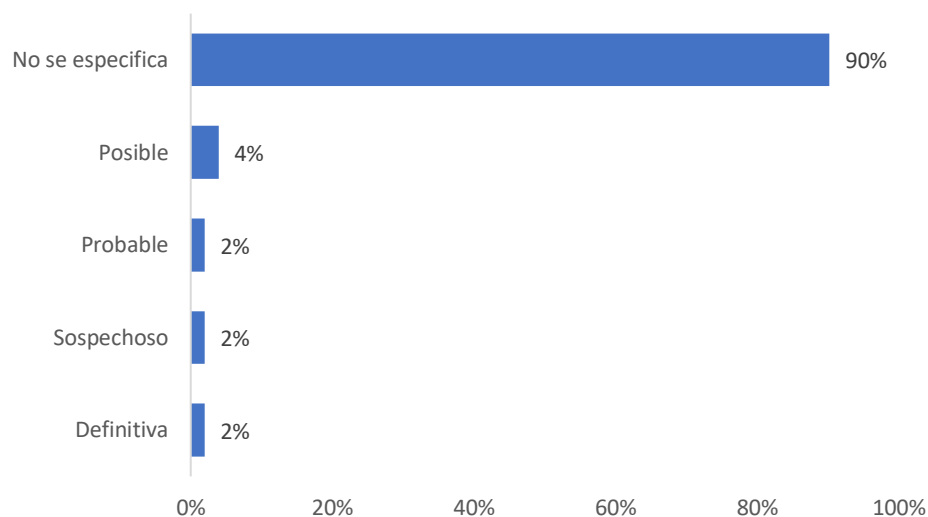
Al observar la clasificación según el inicio de síntomas; se obtuvo que el 48% de los pacientes tuvo una presentación espinal de la enfermedad, un 35% inició con síntomas bulbares y un 10% con afección de ambas regiones; y tal y como se puede analizar en la figura 7, en un 6% de los pacientes no se documentó la clínica inicial del paciente.

Figura 7. Clasificación por inicio de los síntomas de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016



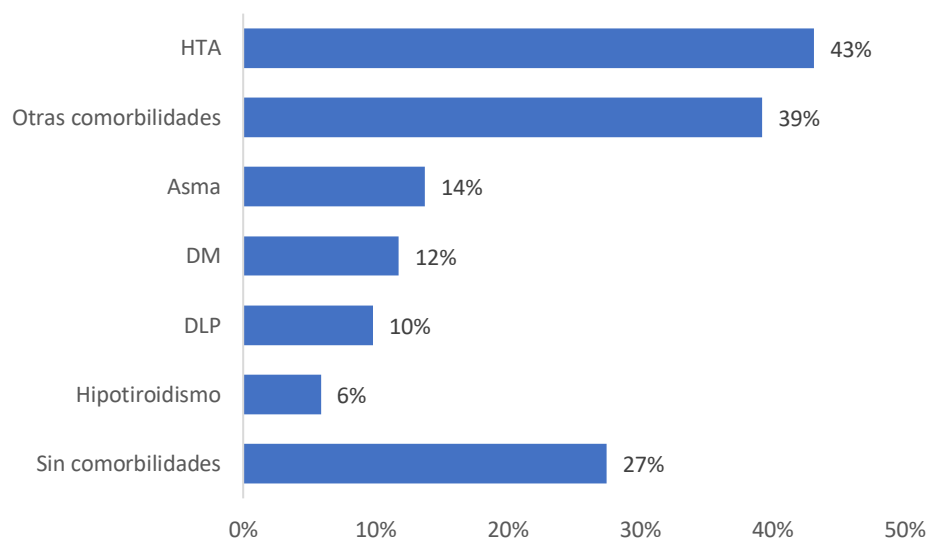
En la distribución según la clasificación según El Escorial, la cual se puede apreciar en la figura 8, el 90% de los pacientes no fueron clasificados utilizando dichos criterios diagnósticos. Además, se incluyó la categoría de sospechoso, la cual se encuentra en los criterios diagnósticos iniciales de El Escorial, no así en su versión modificada.

Figura 8. Clasificación según El Escorial de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016



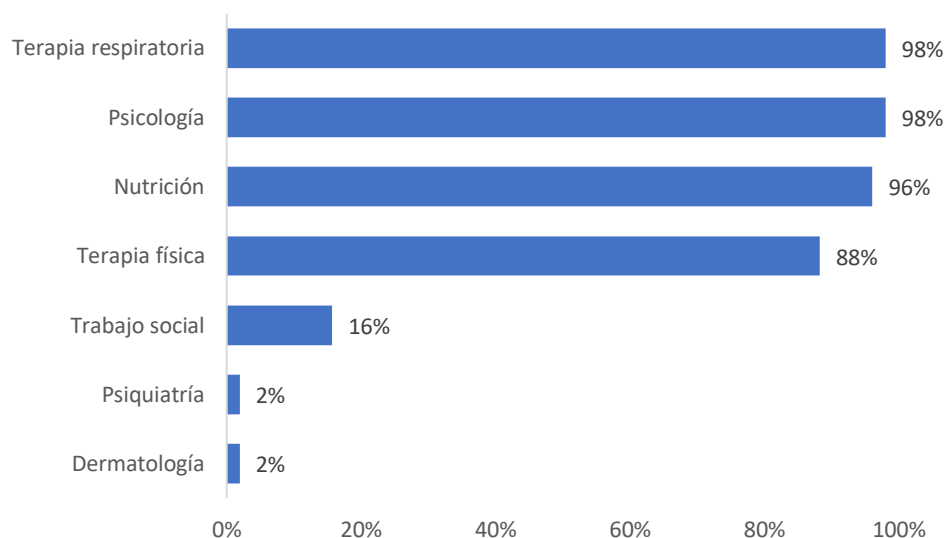
Con respecto a las comorbilidades de los casos estudiados, se encuentra que el 73% cuenta con alguna otra patología concomitante, siendo las más frecuentes de ellas la hipertensión arterial, diabetes mellitus y asma como se describe en la figura 9. De igual manera se encontraron otras comorbilidades tales como infección por el virus de inmunodeficiencia humana, neurofibromatosis tipo 1, cáncer de próstata, cáncer de tiroides y demencia frontotemporal.

Figura 9. Distribución de las comorbilidades detectadas en los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016



La mayoría de los pacientes recibió, además del seguimiento por medicina paliativa, atención por los servicios de terapia respiratoria, psicología, nutrición y terapia física. Como se evidencia en la figura 10, son menores los casos donde se solicitaron valoraciones adicionales por otros profesionales como lo son trabajo social, psiquiatría y dermatología.

Figura 10. Distribución de las valoraciones concomitantes de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016



Después de 2 años de seguimiento, el 15,7% de los pacientes requirió algún tipo de ventilación mecánica en algún momento de su evolución clínica; 64,7% requirió de colocación de PEG; mientras que 6 pacientes recibieron alguna terapia específica para el tratamiento de ELA: 4 de ellos riluzol (ya sea por medios propios como suministrado por la CCSS) y 2 de ellos terapia con células madre (cuadro 5).

Es importante destacar que este último tratamiento fue de manera privada y ninguno de los pacientes aportó algún documento médico con especificaciones del tratamiento.

Cuadro 5. Características clínicas y terapéuticas de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016

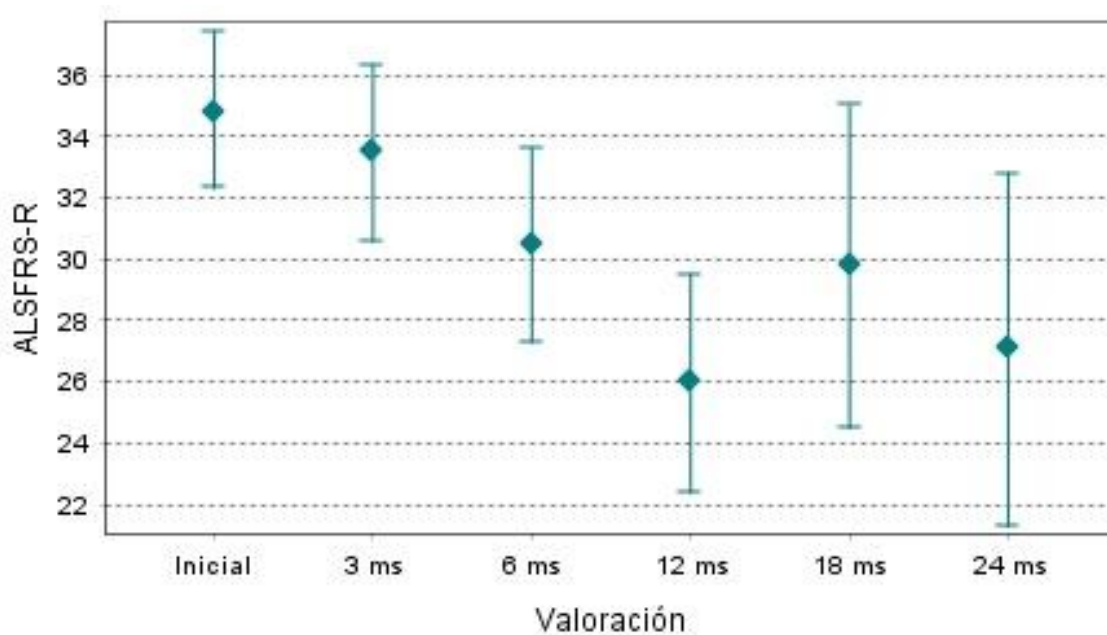
Variables	Cantidad (n=51)	%
Clínicas		
VM Invasiva	1	2,0%
VM no invasiva	7	13,7%
PEG	33	64,7%
Exposición a tabaco	19	37,3%
Historia familiar de ELA	1	2,0%
Demencia fronto-temporal	1	2,0%
Presencia de trastorno cognitivo leve	0	0,0%
Terapéuticas		
Estimulador frénico	0	0,0%
Tratamiento específico	6	11,8%
<i>Riluzol</i>	4	7,8%
<i>Terapia células madre</i>	2	3,9%

Referente a la ALSFRS-R y su comportamiento en el tiempo; la misma fue calculada en el 100% de los pacientes durante la valoración inicial, presentando una media de 34,8 puntos, con un valor mínimo de 12 puntos y un máximo de 46 puntos. Al cabo de los 2 años de seguimiento se pudo administrar la escala a 12 pacientes (23,5%); esto debido a que, a este punto, solo seguían con vida 13 pacientes y en uno de ellos la escala estaba incompleta para la sumatoria final. Como se puede observar tanto en el cuadro 6 como en la figura 11, la tendencia general es a la disminución en el tiempo de seguimiento, tanto del número de pacientes al que le fue aplicada, como los puntos obtenidos en la misma.

Cuadro 6. Distribución del ALSFRS-R en las distintas valoraciones de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016

Medida	ALSFRS-R					Última valoración
	Valoración inicial	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24m
n	51	42	34	28	14	12
Media	34,8	33,5	30,5	26,0	29,8	27,1
Desviación estándar	8,5	8,0	9,6	10,1	11,4	8,2
Mínimo	12,0	17,0	7,0	12,0	11,0	13,0
Máximo	46,0	46,0	45,0	43,0	41,0	38,0

Figura 11. Comparación del promedio del ALSFRS-R en las distintas valoraciones de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016



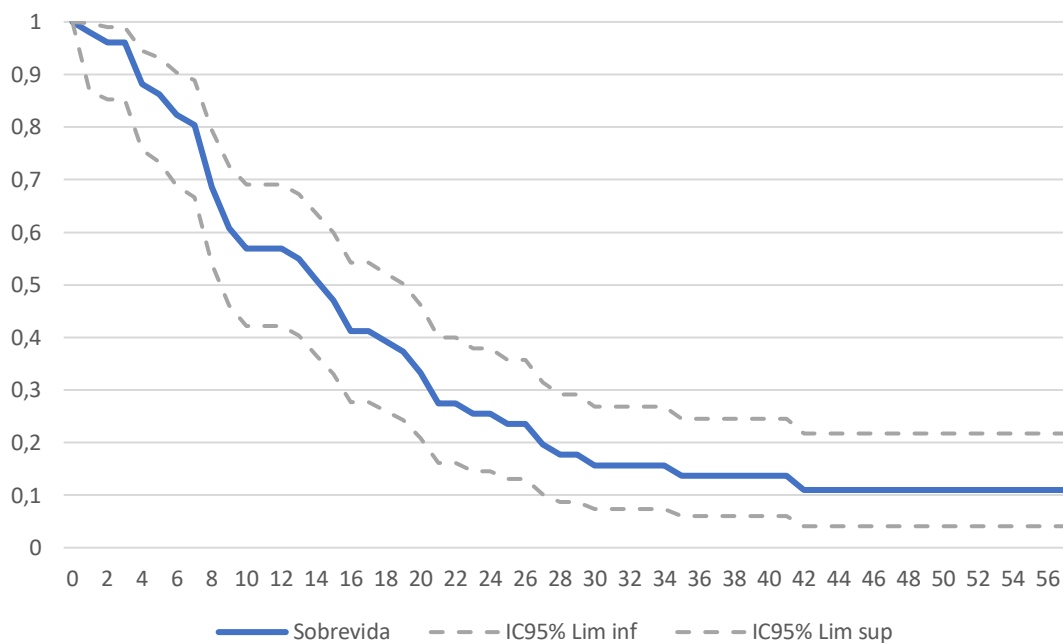
Al analizar la sobrevida, se observa que la mediana de esta fue de 14 meses, con un intervalo de confianza de 95% entre 8,6 y 18,7 meses. Al cabo de 2 años, se encontró que el 75% de los pacientes han fallecido. En el cuadro 7 se analizan los datos mencionados y se incluye adicionalmente el porcentaje de sobrevida a los 6,12 y 18 meses.

Dado que se documentó la fecha de fallecimiento de los pacientes, aunque el deceso no hubiera ocurrido en el periodo de los primeros dos años, se pudo obtener de manera adicional la sobrevida global por un periodo mayor; mismo que puede observarse en la figura 12.

Cuadro 7. Sobrevida global de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016

Sobrevida	Valor	IC95%	
Mediana (meses)	14,1	8,6	19,7
6 meses (%)	82%	69%	90%
12 meses (%)	57%	42%	69%
18 meses (%)	39%	26%	52%
24 meses (%)	25%	15%	38%

Figura 12. Estimación de la Kaplan Meier de la sobrevida global de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016



Características de los pacientes con deterioro funcional acelerado

Abordando específicamente en los pacientes con deterioro funcional acelerado, 76% de los pacientes estudiados presenta esta situación. Al analizar las características sociodemográficas como la nacionalidad, el sexo, estado civil y ocupación; no se encontró diferencia significativa entre las mismas en pacientes con deterioro funcional acelerado y los que no lo presentaban; mismo análisis se puede observar en el cuadro 8.

Cuadro 8. Asociación entre las características demográficas y la presencia de deterioro funcional acelerado, en los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016

Variable	Deterioro funcional acelerado		Valor de p
	No	Sí	
Nacionalidad			
Costarricense	25,5%	74,5%	0,329
Extranjero	0,0%	100,0%	
Sexo			
Femenino	33,3%	66,7%	0,192
Masculino	16,7%	83,3%	
Estado civil			
Casado / unión libre	17,6%	82,4%	0,189
Divorciado / soltero / viudo	35,3%	64,7%	
Ocupación			
Ama de casa	27,3%	72,7%	0,956
No profesional	28,6%	71,4%	
Profesional	25,0%	75,0%	0,931
Pensionado	12,5%	87,5%	0,511

Además, se compararon variables de la evaluación inicial, tales como la edad cumplida en años del paciente al inicio del seguimiento en el CNCDP en todos los pacientes; la edad cumplida en años al diagnóstico, el peso inicial, IMC inicial, porcentaje obtenido de la CVF y la ALFSFRS inicial entre los pacientes sin deterioro funcional acelerado y los que sí la presentaban. No se encontró diferencia estadísticamente significativa; tal y como se aprecia en el cuadro 9.

Es importante resaltar que la capacidad vital forzada y la ALSFRS-R se encuentran con valores de p cercanos al 0.05 (0.06 y 0.07 respectivamente).

Cuadro 9. Comparación del promedio de edad, peso inicial, IMC inicial capacidad vital forzada y ALSFRS-R según presencia de deterioro funcional acelerado, en los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016

Variable	Deterioro funcional		Desviación		
	acelerado	N	Promedio	Estándar	Valor de p
Edad al diagnóstico	No	8	57.6	12.4	0.346
	Sí	31	61.4	9.1	
Edad al inicio del seguimiento	No	12	57.8	3.1	0.341
	Sí	39	61.1	1.6	
Peso inicial	No	10	62.1	7.3	0.799
	Sí	28	61.2	15.0	
IMC inicial	No	9	24.7	3.2	0.270
	Sí	26	22.9	4.5	
Capacidad vital forzada %	No	12	71.8	14.5	0.060
	Sí	35	62.1	15.2	
ALSFRS-R inicial	No	12	38.7	5.5	0.071
	Sí	39	33.6	8.9	

Así mismo, se analizó la clasificación por inicio de síntomas, el uso de ventilación mecánica, colocación de PEG y la exposición a tabaco; encontrando una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de colocación de PEG y el deterioro funcional acelerado; no así en las otras variables; como se presenta en el cuadro 10.

Cuadro 10. Asociación entre las características clínicas y la presencia de deterioro funcional acelerado, en los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos, durante el 2015 y 2016

Variable	Deterioro funcional acelerado		Valor de p
	No	Sí	
Clasificación por inicio de síntomas			
Bulbar	27,8%	72,2%	0,792
Bulbo-medular	20,0%	80,0%	
Espinal	24,0%	76,0%	
Ventilación mecánica			
Ausente	23,8%	76,2%	0,958
Presente	22,2%	77,8%	
PEG			
Ausente	44,4%	55,6%	0,015
Presente	12,1%	87,9%	
Exposición a tabaco			
Ausente	31,3%	68,8%	0,103
Presente	10,5%	89,5%	

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

Características sociodemográficas de la población

El número de casos nuevos obtenidos fue el esperado, ya que en el estudio realizado en Costa Rica por Rodríguez y colaboradores (4) durante los 4 años de revisión de casos tuvieron un promedio anual de 25,5 nuevos por año, que en 2 años es compatible con los 51 pacientes encontrados en este trabajo. De manera similar, la razón de masculinidad obtenida (1,4) es menor al obtenido por Rodríguez (4) el cual era de 1,7.

Un metaanálisis realizado por un grupo de investigación italiano incluyó 13 146 pacientes con ELA provenientes de distintas regiones del mundo. Dicho estudio mostró una incidencia general de 1,75 casos por 100 000 personas/año; además evidenció diferencias entre las incidencias de distintas regiones del mundo, describiendo una incidencia menor en países asiáticos comparado con Estados Unidos y Europa (102). Si se utilizaran los datos obtenidos en este estudio para calcular la incidencia, ajustada a la población reportada por el Instituto Nacional de Estadística y Censos, esta rondaría 0,53 casos nuevos por 100 000 personas al año; número menor al reportado en la literatura internacional en general.

Sin embargo, se debe considerar que este cálculo teórico de incidencia no toma en cuenta a pacientes con ELA que no hayan sido atendidos en el CNCDGP; a diferencia del estudio realizado por Rodríguez, donde sí se buscaron pacientes fuera de dicho centro médico.

Las 3 provincias con mayor cantidad de casos fueron San José, Alajuela y Cartago, dato similar al obtenido por Rodríguez (4). Con respecto a la clasificación por presentación clínica, en general fue similar a lo reportado por Rodríguez (4), con la diferencia de, en dicho estudio, el 100% fue clasificado, en contraste con el presente estudio donde un 6% no está clasificado. En general, los resultados de la distribución de esta característica son similares.

Es un hecho destacable la ausencia de pacientes con ELA provenientes de la provincia de Guanacaste. Este acontecimiento puede deberse a varios aspectos; entre ellos: la lejanía geográfica del CNCDCP (ubicada en San José) con dicha zona, la ausencia de neurólogo dentro de la CCSS en esa provincia y el tiempo que debe esperar ese paciente para pasar por las diferentes valoraciones previo al envío al servicio de neurología correspondiente.

Durante la presente revisión bibliográfica no se encontró en los estudios en población costarricense para utilizarse como punto de comparación acerca de la ocupación y el estado civil de la manera en la que fue realizado en este trabajo; así como en la literatura internacional.

Características clínicas de la población en la valoración inicial

La edad promedio al diagnóstico obtenida fue de 60,6 años, que es mayor a la señalada por Rodríguez (4), en la cual reportaba una edad de diagnóstico de 54,4 años para las mujeres y de 53,1 años para los hombres. Esto podría explicarse por diferencias entre ambas poblaciones dadas por el tiempo, ya que tienen casi 15 años de diferencia, pese a que son del mismo país. Si se compara con la literatura internacional, es variable según el lugar del registro.

El peso inicial promedio fue de 61,4 kg, y el IMC inicial promedio fue de 23,3; dichos valores no han sido descritos previamente en nuestra población.

Con respecto a la CVF predicha descrita por Rodríguez en función de la edad, los pacientes menores de 65 años presentaron una capacidad vital inicial promedio del 63%, y los mayores de 65 años, el 52% del predicho. En el presente estudio se encontró un promedio de 64,5% en general, sin hacer diferencia por sexo o edad.

Hubo un 24% de pacientes que no fueron referidos por un especialista en neurología. Este dato cobra relevancia si consideramos que la ELA es una enfermedad neurológica, era de esperar que fuese un especialista en esta área que lo diagnostique,

y luego lo envíe a seguimiento al CNCDP. Esto podría explicarse porque el neurólogo que diagnostica al paciente no lo remitió al CNCDP, o el paciente acudió a un profesional en otra área a solicitar la referencia para ser atendido en el CNCDP. Otra opción factible que puede explicar esta situación es que los pacientes hayan sido atendidos a nivel privado por un neurólogo, y que algún colega atienda posteriormente a dicho paciente dentro de la CCSS, refiriéndolo al CNCDP.

Es interesante que, en el estudio realizado por Abadía y colaboradores (5), se incluyera en los criterios de inclusión contar con el diagnóstico probable o definitivo de ELA. Sin embargo, en la presente investigación, dicha información no fue consignada por el médico que refirió al paciente en el 90% de los casos. Una explicación factible de esto es que en tiempos más recientes el médico referidor ha dejado de anotar este dato en la referencia. Como se mencionó en el marco teórico, se ha relacionado la categoría de “definitivo” en estos criterios como un factor de mal pronóstico por disminución en la supervivencia (3); potencialmente este registro puede ser valioso en el abordaje inicial de estos pacientes.

La distribución de acuerdo con el inicio de los síntomas, así como las comorbilidades más frecuentes fueron las esperadas, ya que son similares a las descritas por Rodríguez (4).

El equipo básico de valoración de estos pacientes en el CNCDP incluye un médico especialista en medicina paliativa, un terapeuta físico, un terapeuta respiratorio, nutricionista y psicólogo; por lo que era esperable el encontrar que dichas valoraciones estuvieran presentes en la mayoría de los pacientes.

Un dato obtenido inesperado fue que no se reportó ningún caso de deterioro cognitivo leve y solo un caso con DFT, pese a que en la literatura se menciona que hasta en el 50% de los casos tiene algún grado de disfunción cognitiva y de un 5-15% DFT (20). El motivo de esto podría ser las diferencias poblacionales, dado que estos valores mencionados son de la literatura internacional; otra explicación puede ser la falta de

reconocimiento de los síntomas de estas. En los expedientes clínicos revisados, no se encontró la aplicación de pruebas que puedan evidenciar si hay algún grado de deterioro cognitivo, como por ejemplo The Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS) o similares mencionados previamente; y el paciente con demencia frontotemporal ya tenía este diagnóstico junto en el de ELA desde al referencia al CNCDCP.

Solo 6 pacientes de los 51 incluidos en este estudio recibió alguna terapia específica para ELA, sin embargo, todos se encuentran en la categoría de deterioro funcional acelerado. Tomando en cuenta la pequeña cantidad de pacientes con tratamiento específico y aun menor número de pacientes con los que se cuenta con información detallada el tratamiento, se decidió no realizar un análisis adicional a esta variable.

En la literatura nacional, se describe el uso de PEG en el 19,7% de los casos y uso de ventilación mecánica un 6,6%. Los datos obtenidos en este estudio fueron mayores a los anteriores: 64.3% y 15,7% respectivamente. La diferencia puede deberse a un mayor acceso a la colocación de la gastrostomía y a los ventiladores mecánicos con el paso del tiempo y el aumento de la complejidad de la atención. Además, la población utilizada por Rodríguez es previa al decreto ejecutivo que sirvió de base para la atención estandarizada con la que cuenta el CNCDCP.

El comportamiento general del puntaje recolectado en la ALSFRS-R es esperado según la historia natural descrita de deterioro progresivo del paciente. Lo anterior se refleja en la disminución del puntaje como la disminución en el número de sujetos con el pasar del tiempo.

La sobrevida es un tema discutible y variable en la literatura, ya que hay autores que llevan el tiempo de sobrevida hasta el fallecimiento, otros hasta la necesidad de ventilación más de 23 horas al día. Hay descripciones desde los 2 a los 5 años como promedio.

Por otra parte, algunos autores utilizan la fecha del diagnóstico y otros el inicio de síntomas como criterio para definir el inicio del período para determinar la sobrevida. En general, el resultado obtenido de sobrevida no fue el esperado si se compara con el dato nacional registrado por Abadía, donde la mediana de sobrevida fue de 26 meses para las mujeres y 20 meses para los hombres; números que discrepa francamente del obtenido en este estudio.

Características de los pacientes con deterioro funcional acelerado

La comparación de las características sociodemográficas entre los grupos con y sin deterioro funcional acelerado no mostró diferencia significativa, con la particularidad de que los 4 pacientes extranjeros presentaron deterioro funcional acelerado.

Se ha descrito que pertenecer al sexo masculino se relaciona con mayor mortalidad, sin embargo, no se logró demostrar estadísticamente en este estudio, posiblemente por el tamaño de la población incluida.

En la evaluación de las diferentes características clínicas del paciente con deterioro funcional acelerado, hubo una diferencia estadísticamente significativa con respecto al uso del PEG, lo cual es esperable porque correlaciona con el grado de deterioro que tiene el paciente.

En la misma línea de pensamiento, era esperable que la CVF realizada y el puntaje en la ASLFRS iniciales menores fuese más frecuente en la población con deterioro funcional acelerado. Pese a no obtener resultados estadísticos significativos, las variables mencionadas se encuentran muy cerca del límite establecido de significancia, por lo que nuevamente el número de pacientes puede influir en este resultado.

El resto de las variables clínicas estudiadas no mostraron diferencias relevantes; inclusive las más mencionadas en la literatura como el requerir ventilación mecánica o el inicio bulbar de síntomas; sobre esto, no se puede descartar que estas variables no estén relacionadas a la evolución de esta patología, sino que únicamente que no fueron demostradas en este estudio.

CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES

- Pese a que la mayoría de los pacientes es referido al CNCDCP por neurólogos, pocos pacientes son clasificados según los criterios diagnósticos de El Escorial.
- Algunas variables clínicas del estado inicial de los pacientes fueron similares a las descritas previamente en nuestro país, tales como las comorbilidades y la distribución por inicio de síntomas; pese a ello, se logró generar información sobre otras características tales como peso inicial, IMC inicial, valoraciones usuales en la atención de estos pacientes, AHF de ELA, tabaquismo.
- El comportamiento de la ALSFRS-R en estos pacientes no había sido estudiado en nuestro país, obteniendo que la media inicial fue de 34,8 puntos, medida en el 100% de la población, con una tendencia a disminuir en el tiempo y; como era esperable por la evolución usual de la enfermedad, un menor número de sujetos a evaluar al final del periodo de observación.
- Se obtuvo una relación estadísticamente significativa entre la presencia de deterioro funcional acelerado y la colocación de PEG; y cercana a la significancia entre la primera y el porcentaje obtenido de la CVF predicha y el valor inicial de la ALSFRS-R. Para el resto de las variables analizadas no hubo relación estadística.
- La sobrevida obtenida a partir del inicio del seguimiento tuvo una mediana de 14 meses.
- El CNCDCP brinda atención integral y oportuna a los pacientes con ELA, siguiendo las recomendaciones internacionales generales.

LIMITACIONES

1. La localización física de la información clínica de los pacientes fue difícil, ya que el CNCDCP, durante el año 2015, sufrió la transición de ser parte de los expedientes físicos del Hospital Calderón Guardia (HCG) a tener expediente de manera independiente. Así mismo, durante el 2017 se realizó la transición de expediente físico a expediente digital. Todo esto llevo a la revisión de los expedientes del HCG y CNCDCP físicos, como el seguimiento en expediente digital.
2. El traslado a la plataforma digital impidió la inclusión de material valioso en la evaluación de los pacientes en el expediente. Un ejemplo de ello, aunque no el único, es que en el expediente físico en cada valoración se encontraba la ALSFRS-R completa y se marcaba las respuestas en la misma. Al hacer esto de manera seriada se mantenía estandarizada la aplicación de esta y daba certeza de la puntuación. En la versión digital esto no es posible y la información disponible puede no ser tan precisa para el cálculo adecuado de la misma.

RECOMENDACIONES

1. Incluir en el Expediente Digital Único en Salud (EDUS) una plataforma que permita recuperar las evaluaciones diseñadas específicamente para la atención de estos pacientes cuando son valorados en el CNCDCP.
2. Recomendar a los servicios de neurología la inclusión en la referencia de la clasificación diagnóstica según El Escorial, tanto para información del paciente como del personal que brinda la atención posteriormente.
3. Considerar la inclusión de valoraciones cognitivas en búsqueda de deterioro cognitivo en los pacientes con ELA, durante la atención en el CNCDCP como primera opción, o bien donde sea más factible realizarla en nuestra institución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goutman S. Diagnosis and Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders. *Contin Lifelong Learn Neurol* [Internet]. 2017;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1332–59. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&iid=L623991391%0Ahttp://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000535>
2. Hamidou B, Marin B, Lautrette G, Nicol M, Camu W, Corcia P, et al. Exploring the diagnosis delay and ALS functional impairment at diagnosis as relevant criteria for clinical trial enrolment. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(7–8):519–27.
3. Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, van Eijk RPA, Rooney JPK, Calvo A, et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):423–33.
4. Rodríguez P, Salas I, Cartín M. Original Incidencia de esclerosis lateral amiotrófica en Costa Rica. *Acta Med Costarric*. 2007;49(1):33–7.
5. Abadía K, Díaz C, Granados C, Castro J, Salas I. Efectos del riluzol en la evolución clínica y sobrevida de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en Costa Rica. *Acta Med Costarric*. 2015;57(4):172–8.
6. Lewis PA, Spillane JE. The Motor Neuron Diseases and Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: *The Molecular and Clinical Pathology of Neurodegenerative Disease* [Internet]. Reino Unido: Elsevier; 2019. p. 157–91. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128110690000057>
7. Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2018;93(11):1617–28. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.007>
8. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):1.
9. Kaye WE, Wagner L, Wu R, Mehta P. Evaluating the completeness of the national

- ALS registry, United States. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2018;19(1–2):112–7.
10. Harper CJ, Sorenson EJ, Mandrekar J. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Minnesota: A year-long population based study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2015;16(7–8):520–3.
 11. Logroscino G, Piccininni M, Marin B, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of motor neuron diseases 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(12):1083–97.
 12. van Es MA. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* [Internet]. 2017;390(10107):2084–98. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31287-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4)
 13. Logroscino G, Piccininni M. Amyotrophic Lateral Sclerosis Descriptive Epidemiology: The Origin of Geographic Difference. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2019;52(1–2):93–103. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/493386>
 14. Talbott EO, Malek AM, Lacomis D. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2016. p. 225.
 15. Armon C. From Snow to Hill to ALS: An epidemiological odyssey in search of ALS causation. *J Neurol Sci* [Internet]. 2018;391:134–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.05.016>
 16. Walhout R, Verstraete E, van den Heuvel MP, Veldink JH, van den Berg LH. Patterns of symptom development in patients with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2018;19:21–8.
 17. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2014;10(11):661–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.184>
 18. Zapata CH, Franco E, Solano JM, Ahunca LF. Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. *Iatreia*. 2016;29(2):194–205.

19. Woolley SC, Rush BK. Considerations for Clinical Neuropsychological Evaluation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017;32(7):906–16.
20. Crockford C, Newton J, Lonergan K, Chiwera T, Booth T, Chandran S, et al. ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS. *Neurology*. 2018;
21. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):360–75.
22. Mora JS, Salas T, Fernández MC, Rodríguez-Castillo V, Marín S, Chaverri D, et al. Spanish adaptation of the edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen (ECAS). *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2018;19:74–9.
23. Xu Z, Alruwaili ARS, Henderson RD, McCombe PA. Screening for cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis: Frequency of abnormality and effect on survival. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;376(2017):16–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.02.061>
24. Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2017;16(2):144–57.
25. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2012;135(3):847–52.
26. Balendra R, Al Khleifat A, Fang T, Al-Chalabi A. A standard operating procedure for King's ALS clinical staging. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2019;20(3–4):159–64. Available from: <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1556696>
27. Fang T, Al Khleifat A, Stahl DR, Lazo La Torre C, Murphy C, Young C, et al. Comparison of the King's and MiToS staging systems for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(3–4):227–32.
28. Valle J, Roberts E, Paulukonis S, Collins N, English P, Kaye W. Epidemiology and

- surveillance of amyotrophic lateral sclerosis in two large metropolitan areas in California. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2015;16:209–15.
29. Brenner D, Weishaupt JH. Update on amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):1.
 30. Liu X, He J, Gao FB, Gitler AD, Fan D. The epidemiology and genetics of Amyotrophic lateral sclerosis in China. *Brain Res*. 2018;1693:121–6.
 31. Riancho J, Gonzalo I, Ruiz-Soto M, Berciano J. ¿Por qué degeneran las motoneuronas? Actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurologia* [Internet]. 2019;34(1):27–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.001>
 32. Khalil B, Liévens JC. Mitochondrial quality control in amyotrophic lateral sclerosis: Towards a common pathway? *Neural Regen Res*. 2017;12(7):1052–61.
 33. Fogarty M. Amyotrophic lateral sclerosis as a synaptopathy. *Neural Regen Res*. 2019;14(2):189–92.
 34. Gotaas HT, Skeie GO, Gilhus NE. Myasthenia gravis and amyotrophic lateral sclerosis: A pathogenic overlap. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2016;26(6):337–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2016.03.003>
 35. Parakh S, Atkin JD. Protein folding alterations in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res* [Internet]. 2016;1648(2016):633–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2016.04.010>
 36. Riancho J, Gonzalo I, Ruiz-Soto M, Berciano J. Why do motor neurons degenerate? Actualisation in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol (English Ed)* [Internet]. 2019;34(1):27–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.12.019>
 37. Rohrer JD, Isaacs AM, Mizlienska S, Mead S, Lashley T, Wray S, et al. C9orf72 expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):291–301.
 38. Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2018;17:94–102.

39. Mathis S, Goizet C, Soulages A, Vallat JM, Masson GL. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: A review. *J Neurol Sci.* 2019;399:217–26.
40. Geevasinga N, Menon P, Özdinler PH, Kiernan MC, Vucic S. Pathophysiological and diagnostic implications of cortical dysfunction in ALS. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2016;12(11):651–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.140>
41. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr E, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(17071):63–117.
42. Corcia P, Couratier P, Blasco H, Andres CR, Beltran S, Meininger V, et al. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2017;173(5):254–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.030>
43. Chiot A, Lobsiger CS, Boillée S. New insights on the disease contribution of neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(5):1.
44. Brown R, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;(377):162–72.
45. Valenzuela V, Martínez G, Duran-Aniotz C, Hetz C. Gene therapy to target ER stress in brain diseases. *Brain Res* [Internet]. 2016;1648(2016):561–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2016.04.064>
46. Okamoto K, Mizuno Y, Fujita Y. Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology.* 2008;28(2):109–15.
47. Luna J, Logroscino G, Couratier P, Marin B. Current issues in ALS epidemiology: Variation of ALS occurrence between populations and physical activity as a risk factor. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2017;173(5):244–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.035>
48. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2016;72(1):37–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.002>

49. Åberg M, Nyberg J, Robertson J, Kuhn G, Schiöler L, Nissbrandt H, et al. Risk factors in Swedish young men for amyotrophic lateral sclerosis in adulthood. *J Neurol* [Internet]. 2018 Mar 28;265(3):460–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-017-8719-1>
50. Chiò A, Mazzini L, D'Alfonso S, Corrado L, Canosa A, Moglia C, et al. The multistep hypothesis of ALS revisited. *Neurology*. 2018;91(7):e635–42.
51. Oskarsson B, Horton DK, Mitsumoto H. Potential Environmental Factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin*. 2015;33(4):877–88.
52. Dardiotis E, Siokas V, Sokratous M, Tsouris Z, Aloizou A-M, Florou D, et al. Body mass index and survival from amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(5):437–44.
53. Nakken O, Meyer HE, Stigum H, Holmøy T. High BMI is associated with low ALS risk. *Neurology*. 2019;93(5):10.1212/WNL.0000000000007861.
54. Geevasinga N, Menon P, Scherman DB, Simon N, Yiannikas C, Henderson RD, et al. Diagnostic criteria in amyotrophic lateral sclerosis A multicenter prospective study. *Neurology*. 2016;87:684–90.
55. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(11):1182–94. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30199-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30199-5)
56. Bedlack RS, Vaughan T, Wicks P, Heywood J, Sinani E, Selsov R, et al. How common are ALS plateaus and reversals? *Neurology*. 2016;86(9):808–12.
57. Chiò A, Pagani M, Agosta F, Calvo A, Cistaro A, Filippi M. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: Insights into structural and functional changes. *Lancet Neurol*. 2014;13(12):1228–40.
58. Kassubek J, Pagani M. Imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):1.
59. Jin J, Hu F, Zhang Q, Jia R, Dang J. Hyperintensity of the corticospinal tract on FLAIR: A simple and sensitive objective upper motor neuron degeneration marker

- in clinically verified amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016;367(2016):177–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.005>
60. Verber NS, Shephard SR, Sassani M, McDonough HE, Moore SA, Alix JJP, et al. Biomarkers in Motor Neuron Disease: A State of the Art Review. *Front Neurol*. 2019;10(291):1–28.
 61. Grolez G, Kyheng M, Lopes R, Moreau C, Timmerman K, Auger F, et al. MRI of the cervical spinal cord predicts respiratory dysfunction in ALS. *Sci Rep*. 2018;8(1828):1–6.
 62. Steinacker P, Feneberg E, Weishaupt J, Brettschneider J, Tumani H, Andersen PM, et al. Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: A prospective study on 455 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:12–20.
 63. Tortelli R, Copetti M, Ruggieri M, Cortese R, Capozzo R, Leo A, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain levels: Marker of progression to generalized amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(1):215–8.
 64. Hardiman O, Van Den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2011;7(11):639–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2011.153>
 65. Devereaux M, Hart D. Disorders of Bones, Joints, Ligaments, and Meninges. In: Daroff R, editor. *Bradley's Neurology in Clinical Practice* [Internet]. Seventh Ed. Elsevier Inc.; 2016. p. 1736-1765.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-28783-8.00105-8>
 66. Hersalis A, Chapman J. Guillain Barré syndrome and other immune mediated neuropathies: Diagnosis and classification. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014;13:525–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.033>
 67. Jorgensen S, Arnold WD. MOTOR NEURON DISEASES [Internet]. Fifth Edit. Cifu D, editor. *Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation*. Elsevier Inc.; 2020. 883-905.e4 p. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-28046-4.00040-](http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-28046-4.00040-7)

68. Robinson MT, Holloway RG. Palliative Care in Neurology. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017;92(10):1592–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.08.003>
69. Horton DK, Graham S, Punjani R, Wilt G, Kaye W, Maginnis K, et al. A spatial analysis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) cases in the United States and their proximity to multidisciplinary ALS clinics, 2013. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2018;19(1–2):126–33.
70. Martin S, Trevor-Jones E, Khan S, Shaw K, Marchment D, Kulka A, et al. The benefit of evolving multidisciplinary care in ALS: a diagnostic cohort survival comparison. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(7–8):569–75.
71. Dorst J, Ludolph AC, Huebers A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2018 Jan 9;11:1–16. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756285617734734>
72. Fang T, Al Khleifat A, Meurgey J-H, Jones A, Leigh PN, Bensimon G, et al. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 May;17(5):416–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218300541>
73. Chen X, Wei QQ, Chen Y, Cao B, Ou RW, Hou Y, et al. Clinical staging of amyotrophic lateral sclerosis in Chinese patients. *Front Neurol* [Internet]. 2018;9(442):1–9. Available from: <http://www.mendeley.com/research/clinical-staging-amyotrophic-lateral-sclerosis-chinese-patients>
74. McDermott CJ. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):1.
75. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:505–12.

76. Al-Chalabi A, Andersen PM, Chandran S, Chio A, Corcia P, Couratier P, et al. July 2017 ENCALs statement on edaravone. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(7–8):471–4.
77. Kalin A, Medina-Paraiso E, Ishizaki K, Kim A, Zhang Y, Saita T, et al. A safety analysis of edaravone (MCI-186) during the first six cycles (24 weeks) of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) therapy from the double-blind period in three randomized, placebo-controlled studies. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(April):71–9.
78. Nguyen H, Zarriello S, Coats A, Nelson C, Kingsbury C, Gorsky A, et al. Stem cell therapy for neurological disorders: A focus on aging. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2019;126:85–104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.09.011>
79. Mazzini L, Gelati M, Profico DC, Sgaravizzi G, Progetti Pensi M, Muzi G, et al. Human neural stem cell transplantation in ALS: Initial results from a phase I trial. *J Transl Med*. 2015;13(1):1–16.
80. Nafissi S, Kazemi H, Tiraihi T, Beladi-Moghadam N, Faghihzadeh S, Faghihzadeh E, et al. Intraspinal delivery of bone marrow stromal cell-derived neural stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A safety and feasibility study. *J Neurol Sci*. 2016;362(2016):174–81.
81. van den Berg LH, Sorenson E, Gronseth G, Macklin EA, Andrews J, Baloh RH, et al. Revised Airlie House consensus guidelines for design and implementation of ALS clinical trials. *Neurology* [Internet]. 2019 Apr 2;92(14):e1610–23. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000007242>
82. Trojsi F, Siciliano M, Passaniti C, Biseco A, Russo A, Lavorgna L, et al. Vitamin D supplementation has no effects on progression of motor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-019-0448-3>
83. Carbó J, Madejón A, Romero M, Martínez J, Mora JS, García J. La gastrostomía endoscópica percutánea en pacientes diagnosticados de esclerosis lateral amiotrófica: mortalidad y complicaciones. *Neurología*. 2019;34(9):582–8.

84. Pena MJ, Ravasco P, Machado M, Pinto A, Pinto S, Rocha L, et al. What is the relevance of percutaneous endoscopic gastrostomy on the survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph Lateral Scler*. 2012;13(6):550–4.
85. Mariosa D, Beard JD, Umbach DM, Bellocco R, Keller J, Peters TL, et al. Body mass index and amyotrophic lateral sclerosis: A study of US military veterans. *Am J Epidemiol*. 2017;185(5):362–71.
86. Steyn FJ, Ioannides ZA, van Eijk RPA, Heggie S, Thorpe KA, Ceslis A, et al. Hypermetabolism in ALS is associated with greater functional decline and shorter survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2018 Oct;89:1016–23. Available from: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2017-317887>
87. Enache I, Pistea C, Fleury M, Schaeffer M, Oswald-Mammosser M, Echaniz-Laguna A, et al. Ability of pulmonary function decline to predict death in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(7–8):511–8.
88. Pinto S, de Carvalho M. Comparison of slow and forced vital capacities on ability to predict survival in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18:528–33.
89. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Gamna F, Mattei A, Mazzini L, et al. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a 10 year population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2020 Jan 28];83(4):377–81. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/83/4/377>
90. Gonzalez J, Morélot C, Tanguy M-L, Meininger V, Pradat P-F, Lenglet T, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(12):1217–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27751553>
91. Ceriana P, Surbone S, Segagni D, Schreiber A, Carlucci A. Decision-making for tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a retrospective study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(7–8):492–7.

92. Sancho J, Servera E, Bañuls P, Marín J. Effectiveness of assisted and unassisted cough capacity in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(7–8):498–504.
93. Gladman M, Dharamshi C, Zinman L. Economic burden of amyotrophic lateral sclerosis: A Canadian study of out-of-pocket expenses. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2014 Sep 15 [cited 2020 Feb 20];15(5–6):426–32. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21678421.2014.932382>
94. Camacho A, Esteban J, Paradas C. Informe de la Fundación Del Cerebro sobre el impacto social de la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades neuromusculares. *Neurologia* [Internet]. 2018;33(1):35–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.02.003>
95. Mehta P, Kaye W, Raymond J, Punjani R, Larson T, Cohen J, et al. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis — United States, 2015. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(46):1285–9.
96. Pérez M, Schiava M, Melcom M, Rodríguez G, Gargiulo G, Bettini M, et al. Estudio epidemiológico multicéntrico sobre esclerosis lateral amiotrófica en la Ciudad de Buenos Aires. *Neurol Argentina*. 2017;9(4):225–30.
97. Magnussen MJ, Glass JD. Natural History of Amyotrophic Lateral Sclerosis [Internet]. *Molecular and Cellular Therapies for Motor Neuron Diseases*. Elsevier Inc.; 2017. 25–41 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802257-3.00002-X>
98. Karanevich AG, Weisbrod LJ, Jawdat O, Barohn RJ, Gajewski BJ, He J, et al. Using automated electronic medical record data extraction to model ALS survival and progression. 2018;1–7.
99. Kueffner R, Zach N, Bronfeld M, Norel R, Atassi N, Balagurusamy V, et al. Stratification of amyotrophic lateral sclerosis patients: A crowdsourcing approach. *Sci Rep*. 2019;9:1–14.
100. Dorst J, Chen L, Rosenbohm A, Dreyhaupt J, Hübers A, Schuster J, et al. Prognostic

- factors in ALS : a comparison between Germany and China. *J Neurol* [Internet]. 2019;266(6):1516–25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09290-4>
101. Crook A, Williams K, Adams L, Blair I, Rowe DB. Predictive genetic testing for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: genetic counselling considerations. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18:475–85.
 102. Marin B, Boumédiene F, Logroscino G, Couratier P, Babron MC, Leutenegger AL, et al. Variation in world wide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2017 May 16;46(1):57–74. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyw061>

ANEXOS

Anexo 1. Operacionalización de las variables

Objetivo específico	Variables	Clasificación	Definición conceptual	Definición operativa	Valores	Instrumento
Caracterizar el perfil sociodemográfico de los pacientes con ELA en control en el CNCDCP, cuya primera evaluación haya sido en el periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2016	Edad en años cumplidos	Numérica - discreta	Edad en años cumplidos	Edad en años cumplidos calculada a partir de fecha de nacimiento	De 18 años en adelante	Expediente clínico
	Estado civil	Catagórica – nominal	Situación de la persona con respecto al matrimonio	Estado civil anotado en expediente	Soltero Casado Divorciado Viudo Otro	
	Sexo	Catagórica – nominal	Sexo del paciente	Sexo registrado en expediente	Femenino Masculino Desconocido	
	Provincia	Catagórica – nominal	Provincia donde vive el paciente	Provincia donde vive el paciente según expediente	San José Cartago Heredia Alajuela Puntarenas Guanacaste Limón Desconocido	
Describir la	Especialidad	Catagórica	Especialidad	Especialidad	Neurología	Expediente

evolución clínica y complicaciones de la población en estudio	ad médica que refiere al paciente al CNCDP	– nominal	médica que ejerce el médico que realiza la referencia para la atención del paciente en el CNCDP	d anotada en la referencia	gía, medicina general, otros, se desconoce especialidad	te clínico
	Edad en años cumplidos al diagnóstico	Numérica - discreta	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico , calculada a partir de fecha de nacimiento	De 18 años en adelante	Expediente clínico
	Clasificación del inicio de los síntomas	Catagórica – nominal	Sitio anatómico en el cual se presentan los síntomas iniciales de la enfermedad de estudio	Segmento del neuroeje relacionado con el inicio de los síntomas, tomado de las notas médicas del expediente	Bulbar, medular, bulbar y medular, no se especifica, otros	Expediente clínico
	Clasificación de ELA según los criterios diagnósticos de El Escorial	Catagórica – nominal	Clasificación de la enfermedad que posee el paciente según los criterios diagnósticos de ELA de El Escorial	Clasificación de El Escorial anotada en el expediente clínico	Definitiva Probable Posible No se especifica Otros	Expediente clínico

Uso de ventilación mecánica asistida (VMA)	Categórica – nominal	Uso o no de algún dispositivo de ventilación mecánica asistida de manera domiciliar	Presencia o no del seguimiento de terapia respiratoria relacionada con algún dispositivo de ventilación mecánica	Sí, no, no sé específica	Expediente clínico
Presencia de gastrostomía endoscópica percutánea	Categórica nominal	Uso o no de gastrostomía endoscópica percutánea como dispositivo para alimentación y administración de fármacos	Presencia o ausencia de documentación de uso de gastrostomía endoscópica percutánea	Sí, no, no sé específica	Expediente clínico
Tiempo de uso de VMA en meses	Numérica discreta	En los pacientes que utilizan algún dispositivo de ventilación mecánica asistida de manera domiciliar, tiempo de uso del mismo	Meses cumplidos de uso de equipo de VMA registrado en el expediente	0 en adelante	Expediente clínico
Tiempo de uso de gastrostomía endoscópica percutánea	Numérica – discreta	En los pacientes que utilizan gastrostomía endoscópica percutánea, tiempo que	Meses cumplidos de utilizar gastrostomía endoscópica percutánea	0 en adelante	Expediente clínico

		tienen de utilizar el dispositivo	, registrado en el expediente		
Exposición a tabaco	Categorica – nominal	Exposición al tabaco, ya sea de manera activa o pasiva, por parte del paciente	Presencia o no de exposición a tabaco en expediente clínico	Sí, no, no se indica	Expediente clínico
Comorbilidades	Categorica – nominal	Patologías concomitantes que posee el paciente diagnosticado con ELA, ya sea previo o después del diagnóstico	Nombre del/ de los diagnósticos, según corresponda, que posee el paciente además de ELA	Ej: hipertensión arterial, diabetes	Expediente clínico
Índice de masa corporal (IMC) inicial del paciente	Numérica – continua	Relación entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la estatura en metros. Se utiliza para la clasificación del estado nutricional de los adultos	Primer IMC anotado en expediente médico, durante el seguimiento o en el CNCDP	0 a 50	Expediente clínico
Índice de masa corporal (IMC) más reciente	Numérica – continua	Relación entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la estatura en metros. Se utiliza para la	IMC anotado en expediente médico en la última valoración	0 a 50	Expediente clínico

clasificación del estado nutricional de los adultos					
Clasificación del IMC inicial	Categoría - nominal	Clasificación del IMC según la Organización Mundial de la Salud	Primer IMC anotado en expediente médico, durante el seguimiento en el CNCDP	Bajo peso Normal Sobrepeso Obesidad grado 1 Obesidad grado 2 Obesidad grado 3	Expediente clínico
Capacidad vital forzada en primera cita (CVF)	Númerica continua	La capacidad vital forzada es el volumen máximo que un individuo puede inspirar y expirar, que puede compararse con el esperado para el sujeto	Primer CVF anotada en expediente médico, durante el seguimiento en el CNCDP	0 en adelante	Expediente clínico
Presencia o no de demencia frontotemporal	Categoría nominal	Demencia caracterizada por atrofia marcada de lóbulos frontales y/o temporales. Incluye sus dos variantes para el estudio (cognitivo conductual y la afasia progresiva)	Presencia o no del diagnóstico del DFT	Sí, no	Expediente clínico

		primaria)			
Presencia de deterioro cognitivo leve	Categoría nominal	Diagnóstico de transición entre funcionamiento cognitivo normal y demencia	Presencia o no del diagnóstico de deterioro cognitivo leve en expediente clínico	Sí, no	Expediente clínico
Presencia de estimulador frénico	categoría nominal	Dispositivo con función de marcapaso que estimula la contracción del diafragma	Presencia o no colocación de estimulador frénico en expediente clínico	Sí, no	Expediente clínico
Tratamiento farmacológico específico de ELA	Categoría nominal	Tratamientos farmacológicos de ELA como el riluzol y la edavarona	Presencia o no del uso de alguno de los fármacos para tratamiento de ELA	Sí, no	Expediente clínico
Presencia de valoraciones por especialidades relacionadas con ELA	Categoría – nominal	Servicios donde el paciente ha recibido atención en salud relacionada con su ELA	Nombre del servicio que atendió al paciente	Ej: nutrición, psicología	Expediente clínico
Capacidad vital forzada a los 2 años de seguimiento (CVF)	Númerica continua	La capacidad vital forzada es el volumen máximo que un individuo puede inspirar y expirar, que puede	Primer CVF anotada en expediente médico, al segundo año de seguimiento o en el CNCDP	0 en adelante	Expediente clínico

			compararse con el esperado para el sujeto			
	Pérdida de peso > 5%	Categórica nominal	Resta entre el peso tomado en la primera cita en CNCDP y el tomado a los 2 años de seguimiento , y posterior cálculo de cuánto porcentaje representa del peso inicial	Cálculo ya mencionado con datos tomados del expediente clínico	Sí, no	Expediente clínico
	Estado vital del paciente a los 2 años	Categórica nominal	Describe si el paciente se encuentra vivo o no a los 2 años de seguimiento	Documentación en el expediente clínico del fallecimiento del paciente	Sí, no	Expediente clínico
Registrar la presencia de deterioro funcional acelerado durante los 2 primeros años de seguimiento, por medio de la escala ALSFRS-R o registro de	Muerte durante los primeros 2 años de seguimiento	Categórica nominal	Describe si el paciente se encuentra vivo o no a los dos años de seguimiento	Documentación en el expediente clínico del fallecimiento del paciente	Sí, no	Expediente clínico
	La tasa de deterioro funcional, medida	Categórica nominal	Se calcula como la diferencia entre la escala	Documentación en el expediente clínico del valor de la	Sí, no	Expediente clínico

fallecimiento , en la población de estudio	como la cantidad de puntos perdidos en la escala ASLFRS-R por mes, mayor a 1 punto	ALSFRS-R en la valoración inicial y el valor de dicha escala a los 2 años de evaluación; dividido por el número de meses entre ellas	escala o sus variables
---	--	--	------------------------------

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

Identificación: _____

Clave: _____

Sexo:

- Femenino
- Masculino
- Desconocido

Estado vital actual

- Vivo
- Fallecido
- No especifica
- Estado civil
- Soltero
- Casado
- Divorciado
- Viudo
- Otro

Provincia

- San José
- Cartago
- Heredia
- Alajuela
- Puntarenas
- Guanacaste
- Limón
- Desconocido

Edad actual, en años cumplidos: _____

Edad al diagnóstico, en años cumplidos: _____

Tiempo de seguimiento, en meses cumplidos: _____

Ocupación: _____

Especialidad que refiere:

- Neurología
- Medicina general
- Desconocido
- Otros: _____

Clasificación por inicio de síntomas

- Bulbar
- Medular

- Bulbo-medular
- No se especifica
- Otros: _____

Clasificación según El Escorial

- Definitiva
- Probable
- Posible
- No se especifica
- Otros: _____

VMA: ☐ 1.No ☐ 2.Sí

Tiempo de evolución cuando se colocó la VMA, en meses cumplidos: _____

Tipo de VM: ☐ 1.invasiva ☐ 2.no invasiva

PEG: ☐ 1.No ☐ 2.Sí

Tiempo de evolución cuando se colocó la PEG, en meses cumplidos: _____

Exposición a tabaco: ☐ 1.No ☐ 2. Sí

Comorbilidades: _____

Valoraciones concomitantes relacionadas con la patología en estudio

1. Psicología

2. Psiquiatría

3. Clínica de la memoria

4. Terapia física

5. Terapia respiratoria

6. Trabajo social

7. Nutrición

8. Otros: _____

Pérdida de peso >5% ☐ 1.No ☐ 2.Sí _____

IMC inicial: _____ **Último IMC:** _____

IMC inicial

- Bajo peso
- Normal
- Sobrepeso
- Obesidad grado 1
- Obesidad grado 2
- Obesidad grado 3

Capacidad Vital Forzada inicial: _____

Capacidad Vital Forzada **final**: _____

ALSFRS-R inicial: _____

ALSFRS-R **final**: _____

Demencia fronto-temporal: ☐1.No ☐2.Sí

Presencia de trastorno cognitivo leve ☐1.No ☐2.Sí

Estimulador frénico: ☐1.No ☐2.Sí

Tratamiento específico de ELA ☐1. No ☐2. Riluzol ☐3. Edaravona

Anexo 3. ALSFRS-R

1. Lenguaje

4 Procesos del habla normales.

3 Trastornos del habla detectables.

2 Habla inteligible con repeticiones.

1 Habla complementada con comunicación no verbal.

0 Pérdida del habla útil.

2. Salivación

4 Normal.

3 Aunque leve, definitivo exceso de saliva en la boca, puede haber sialorrea nocturna mínima.

2 Exceso de saliva moderado, puede haber sialorrea mínima.

1 Exceso marcado de saliva con algo de sialorrea.

0 Sialorrea marcada, requiere pañuelo constantemente.

3. Deglución

4 Hábitos alimenticios normales.

3 Problemas alimenticios tempranos, ahogamientos ocasionales.

2 Requiere cambios en la consistencia de la dieta.

1 Necesita alimentación a través de tubos suplementarios.

0 NPO (Nil Per Os) Alimentación exclusivamente enteral o parenteral.

4. Escritura

4 Normal.

3 Un poco lenta y torpe, todas las palabras son legibles.

2 No todas las palabras son legibles.

1 Capaz de sostener una pluma, pero no de escribir.

0 Incapaz de sostener una pluma.

5a. Cortado de comida y uso de utensilios (pacientes sin gastrostomía)

4 Normal.

3 Algo lento y torpe, no necesita ayuda.

2 Puede cortar la mayoría de las comidas, lento y torpe, requiere algo de ayuda.

1 La comida requiere ser cortada por alguien más, aún puede alimentarse lentamente.

0 Necesita ser alimentado.

5b. Cortado de comida y uso de utensilios (pacientes con gastrostomía)

4 Normal.

3 Torpe, puede manejar todos los utensilios.

2 Requiere algo de ayuda con cierres y broches

1 Aporta poca ayuda para el cuidador

0 Incapaz de realizar ningún aspecto de la tarea.

6. Vestido e higiene

4 Normal.

3 Capaz de autocuidado con eficiencia disminuida.

2 Requiere ayuda intermitente o métodos sustitutos.

1 Requiere ayuda de cuidador para autocuidado.

0 Dependencia total.

7. Voltearse en la cama y ajustar las cobijas

4 Normal.

3 Algo lento y torpe, no necesita ayuda.

2 Puede voltearse solo o ajustar las sábanas con dificultad.

1 Puede comenzar a voltearse sin terminar, no puede ajustar sábanas.

0 Dependencia total.

8. Caminar

4 Normal.

3 Dificultad temprana para la deambulaci3n.

2 Puede caminar con ayuda.

1 S3lo movimiento funcional no ambulatorio.

0 No hay movimiento voluntario de piernas.

9. Subir escaleras

4 Normal.

3 Lento.

2 Moderadamente inestable o fatiga.

1 Requiere ayuda.

0 No puede.

10. Disnea

4 Ninguna.

3 Ocurre cuando camina.

2 Ocurre con uno o más: comer, bañarse y vestirse.

1 Ocurre en descanso ya sea sentado o acostado.

0 Dificultad significativa, se considera soporte mecánico.

11. Ortopnea

4 Ninguna.

3 Un poco de dificultad al dormir, disnea diurna, no siempre requiere de dos almohadas.

2 Requiere de almohadas extra para dormir (>2)

1 Sólo puede dormir sentado.

0 Incapaz de dormir.

12. Insuficiencia respiratoria

4 Ninguna.


3 Uso intermitente de BiPAP

2 Uso continuo de BiPAP por las noches.

1 Uso continuo de BiPAP día y noche.

0 Ventilación mecánica invasiva por medio de intubación/traqueostomía.

Anexo 4. Carta de aprobación por parte del comité ético científico del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

	
CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia Teléfono: 2212-1200 Ext: 4037 / Fax 2221-5369	
01 de noviembre del 2019 CEC-HCG-CCSS-090-11-2019	
Dra. Karla Delgado Masis Investigadora principal	
Asunto: Resultado de revisión de Protocolo AP-I, AP-II, AP-III, AP-IV, AP-V: Aprobado	
Tipo de solicitud:	Revisión primera vez
Número(s) de sesión(es):	24-10-2019
Fecha(s) sesión(es):	24 de octubre de 2019
Nombre de los miembros del Comité que participaron en la revisión de este protocolo de investigación:	Dr. Ronald Chacón Chaves MSc. Zeidy Vargas Bermúdez.
Título de la investigación:	"Determinantes de deterioro funcional acelerado en los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica atendidos por primera vez en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos durante el 2015 y 2016".
Número protocolo CCSS:	CEC-17-10-2019
Nombre del investigador principal:	Dra. Karla Delgado Masis
Nombre de los sub-investigadores:	Dr. Miguel Ángel Barboza Elizondo
Nombre del patrocinador:	No aplica
Número de protocolo del patrocinador (si aplica):	No aplica
Nombre del CRO (si aplica):	No aplica
Nombre del coordinador (si aplica):	No aplica
Nombre del tutor institucional (solo para investigaciones para optar por un título académico):	No aplica
Nombre de centro(s) asistencial(es) donde se realizará la investigación:	Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos
Número de participantes propuesto por centro(s) asistencial(es):	100
Duración de la investigación (en meses):	5 meses
Versión del protocolo revisado:	versión 01, 23 marzo del 2016
Versión del consentimiento informado revisado (si aplica):	No aplica
Versión del asentimiento informado revisado (si aplica):	No aplica
Versión de la Hoja de recolección de datos	versión 01, 23 marzo del 2016
Versión del anuncio de publicidad revisado (si aplica):	No aplica
Resolución del comité	APROBADO

Anexo 5. Carta revisión filológica

CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

San José, 22 de febrero de 2020

Señores
Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado

Estimados señores:

Por medio de la presente yo, **Jorge Alfonso Arias Vega, mayor, casado una vez**, incorporado al **Colegio de Licenciados y Profesores en Ciencias, Artes, Letras y Filosofía**, carné **100-18**, vecino de **Guadalupe**, portador de la cédula de identidad **2-300-831**, hago constar

- 1- Que he revisado el Proyecto de Graduación para optar por el grado de Especialista en Neurología titulado: “ **Determinantes de deterioro funcional acelerado en los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica atendidos por primera vez en Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos durante los años 2015 y 2016**”
- 2- Que el trabajo final de graduación es sustentado por el estudiante: Karla Delgado Masís
- 3- Que se han hecho las correcciones pertinentes en acentuación, ortografía, puntuación, concordancia gramatical y otras del campo filológico.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos de la Universidad, se suscribe atentamente



Jorge Alfonso Arias Vega

Licenciado en Filología Española

Carné 100-18